*Postverlagsort Berlin*

# ARCHIV
FÜR
# GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

**L. TELEKY** UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-BADEN-BADEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

**E. W. BAADER** HAMM
**E. HOLSTEIN** BERLIN
**E. LEDERER** MÜNCHEN

17. BAND 2. HEFT

MIT 22 TEXTABBILDUNGEN, DAVON 1 FARBIGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 12. MAI 1959)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1959

Arch.
Gewerbepath.
Gewerbehyg.

*Preis DM 29.80*

# Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.


---


Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

*Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17*

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

**Springer-Verlag**

| **Heidelberg** | **Berlin-Wilmersdorf** |
|---|---|
| Neuenheimer Landstraße 28—30 | Heidelberger Platz 3 |
| Fernsprecher 27901 | Fernsprecher 830301 |


---

17. Band **Inhaltsverzeichnis** 2. Heft


Seite

Otto, H., und R. Maron, Zur Histologie der Eisenablagerungen bei Porzellinersilikosen. Mit 3 Textabbildungen, davon 1 farbigen . . . . . 117

Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu, N. Preda und A. M. Georgescu, Die klinischen Kategorien des industriellen Saturnismus. Mit 1 Textabbildung . . . . . 127

Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu und N. Muică, Hämodynamische Studien in der industriellen Bleikrankheit. Mit 3 Textabbildungen . . 148

Baumgartner, R., Experimenteller Beitrag zur Behebung des elektrisch erzeugten Herzkammerflimmerns. Mit 15 Textabbildungen . . . . . 168


---


Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 117—126 (1959)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

# Zur Histologie der Eisenablagerungen bei Porzellinersilikosen*

Von

**H. Otto** und **R. Maron**, Erlangen

Mit 3 Textabbildungen, davon 1 farbigen

*(Eingegangen am 17. November 1958)*

Systematische quantitative Bestimmungen des Eisengehaltes der Lungen bei Arbeitern aus Staubbetrieben sind erstmals von Gerstel an einem umfassenden Sektionsgut durchgeführt worden. Er setzte die bei Staublungenkranken gefundenen absoluten Eisenmengen in Vergleich zu jenen normaler Lungen und fand normalerweise, daß der absolute Eisengehalt, gemessen in $Fe_2O_3$, bei einem Aschegehalt von 3,4 g durchschnittlich etwa 0,3 g betrug, während derselbe Wert bei ehemaligen Arbeitern staubgefährdeter Betriebe wesentlich höher lag und bei Lungen von Siegerländer Erzbergleuten absolute Eisenwerte von 0,4 bis 10,0 g $Fe_2O_3$ erreichte.

Weiterhin ist dieser Arbeit von Gerstel zu entnehmen, daß auch die Durchschnittsmessungen des Eisengehaltes der Lungen bei Arbeitern aus *anderen* Staubbetrieben mit *fehlender* Eisenexposition sich den Werten der Siegerländer Lungen näherten. Unter den 131 von Gerstel untersuchten Fällen waren 4 uns besonders interessierende Staublungen bei Porzellan- und Steingutarbeitern: 3 davon waren reine Staublungen, der vierte hatte eine Silikotuberkulose mit einseitiger Kavernenbildung. Da diese Arbeiter sicher keiner nennenswerten Eisenexposition ausgesetzt waren, mußten die gefundenen, erheblich erhöhten Eisenmengen endogenen Ursprungs sein, was Gerstel auch für alle anderen von ihm untersuchten Fälle von Staublungen ohne Eisenexposition unterstellt. Angeregt durch diese Ergebnisse der quantitativen Eisenanalyse und durch eigene Untersuchungen an histologischen Staublungenpräparaten soll im folgenden an Hand histochemischer Gewebsreaktionen die Topik der Eisenablagerungen in Silikotikerlungen beschrieben werden und — soweit dies vom Morphologischen her möglich ist — eine Aussage versucht werden über deren Pathogenese und Histogenese. Weiterhin soll geprüft werden, ob der positive oder negative Ausfall der Eisenreaktion differentialdiagnostische Rückschlüsse zu ziehen erlaubt.

* Die Arbeit wurde durchgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

# Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

---

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

*Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17*

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

**Springer-Verlag**

| **Heidelberg** | **Berlin-Wilmersdorf** |
|---|---|
| Neuenheimer Landstraße 28—30 | Heidelberger Platz 3 |
| Fernsprecher 27901 | Fernsprecher 830301 |


---

17. Band **Inhaltsverzeichnis** 2. Heft


Seite

Otto, H., und R. Maron, Zur Histologie der Eisenablagerungen bei Porzellinersilikosen. Mit 3 Textabbildungen, davon 1 farbigen . . . . . 117

Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu, N. Preda und A. M. Georgescu, Die klinischen Kategorien des industriellen Saturnismus. Mit 1 Textabbildung . . . . . 127

Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu und N. Muică, Hämodynamische Studien in der industriellen Bleikrankheit. Mit 3 Textabbildungen . . 148

Baumgartner, R., Experimenteller Beitrag zur Behebung des elektrisch erzeugten Herzkammerflimmerns. Mit 15 Textabbildungen . . . . . 168


---


Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 117—126 (1959)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

# Zur Histologie der Eisenablagerungen bei Porzellinersilikosen*

Von

**H. Otto und R. Maron**, Erlangen

Mit 3 Textabbildungen, davon 1 farbigen

*(Eingegangen am 17. November 1958)*

Systematische quantitative Bestimmungen des Eisengehaltes der Lungen bei Arbeitern aus Staubbetrieben sind erstmals von Gerstel an einem umfassenden Sektionsgut durchgeführt worden. Er setzte die bei Staublungenkranken gefundenen absoluten Eisenmengen in Vergleich zu jenen normaler Lungen und fand normalerweise, daß der absolute Eisengehalt, gemessen in $Fe_2O_3$, bei einem Aschegehalt von 3,4 g durchschnittlich etwa 0,3 g betrug, während derselbe Wert bei ehemaligen Arbeitern staubgefährdeter Betriebe wesentlich höher lag und bei Lungen von Siegerländer Erzbergleuten absolute Eisenwerte von 0,4 bis 10,0 g $Fe_2O_3$ erreichte.

Weiterhin ist dieser Arbeit von Gerstel zu entnehmen, daß auch die Durchschnittsmessungen des Eisengehaltes der Lungen bei Arbeitern aus *anderen* Staubbetrieben mit *fehlender* Eisenexposition sich den Werten der Siegerländer Lungen näherten. Unter den 131 von Gerstel untersuchten Fällen waren 4 uns besonders interessierende Staublungen bei Porzellan- und Steingutarbeitern: 3 davon waren reine Staublungen, der vierte hatte eine Silikotuberkulose mit einseitiger Kavernenbildung. Da diese Arbeiter sicher keiner nennenswerten Eisenexposition ausgesetzt waren, mußten die gefundenen, erheblich erhöhten Eisenmengen endogenen Ursprungs sein, was Gerstel auch für alle anderen von ihm untersuchten Fälle von Staublungen ohne Eisenexposition unterstellt. Angeregt durch diese Ergebnisse der quantitativen Eisenanalyse und durch eigene Untersuchungen an histologischen Staublungenpräparaten soll im folgenden an Hand histochemischer Gewebsreaktionen die Topik der Eisenablagerungen in Silikotikerlungen beschrieben werden und — soweit dies vom Morphologischen her möglich ist — eine Aussage versucht werden über deren Pathogenese und Histogenese. Weiterhin soll geprüft werden, ob der positive oder negative Ausfall der Eisenreaktion differentialdiagnostische Rückschlüsse zu ziehen erlaubt.

* Die Arbeit wurde durchgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Das unseren Untersuchungen zugrunde liegende Sektionsgut stammt überwiegend von ehemaligen Arbeitern der oberfränkischen Glas- und Porzellanindustrie. Insgesamt wurden 40 Fälle von Porzellinersilikosen aller Schweregrade untersucht und von jedem Fall durchschnittlich 10 Schnitte aus verschiedenen Lungenbezirken einschließlich der Hiluslymphknoten angefertigt, und zwar aus jedem Block jeweils zwei aufeinanderfolgende, also nahezu kongruente Schnitte, von denen der eine mit Hämatoxylin-Eosin, der andere mit der Berliner Blau- oder der Turnbull-Reaktion gefärbt wurde. Das histologische Bild der beiden Eisenreaktionen brachte in den untersuchten Fällen keine wesentlichen Unterschiede.

Beachtet man, daß beim Porzellanarbeiter eine exogene Eisenzufuhr durch Inhalation und somit auch ein Umbau anorganischen Eisens im Gewebe in einen dem Hämosiderin gleichartigen Stoff, wie ihn Scheid (zitiert nach Gerstel) für eingeatmetes Eisencarbonat aufgezeigt hat, als ausgeschlossen gelten kann, so folgt daraus, daß das Eisen quantitativ körpereigenen Ursprungs und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Hämoglobin entstammen muß.

Im folgenden wird über die auffälligsten histologischen Befunde der Eisenablagerung im silikotischen Lungengewebe sowie in den regionären Lymphknoten berichtet. Schon bei mäßiger Lungenverstaubung mit Auftreten von perivasalen und peribronchialen Makrophagengranulomen ohne typische silikotische Knötchen oder Schwielenbildungen fanden sich, ungeachtet der Lokalisation der Granulome im Lungenparenchym, in der Regel deutliche positive Eisenreaktionen, die diffus über die Staubzellenansammlungen verteilt waren, so daß bei Lupenvergrößerung der Eindruck einer Durchtränkung der Granulome mit einer die Eisenreaktion gebenden Flüssigkeit erweckt wurde. Ähnliche Befunde sind schon lange bekannt, Neumann sowie Schmidtmann und Lubarsch haben darauf hingewiesen. Optisch ist das gesamte reticuläre, lockere Fasergerüst der Granulome deutlich diffus bläulich tingiert. Bei starker Vergrößerung sind auch die scharfkonturierten Staubpartikel von einem mehr oder weniger intensiven bläulichen Saum umgeben. Ob die Eisenreaktion tatsächlich durch Hämosiderin bedingt ist, oder ob andere niedermolekulare Eisenimprägnationen vorliegen, läßt sich nicht sicher beurteilen, jedenfalls zeigt die positive Eisenreaktion stets engste topographische Beziehungen zu dem abgelagerten Staub.

Mit zunehmender Ausdifferenzierung der Staubzellgranulome zu typischen silikotischen Knötchen ist eine sehr charakteristische Wandlung auch des histologischen Befundes bei der Eisenreaktion festzustellen. Bei beginnender Faserbildung in Granulomen beobachtet man ausnahmslos eine fortschreitende Verarmung des Zentrums an nachweisbarem Eisen, die ihre höchsten Grade erreicht, wenn das Zentrum völlig hyalin

verschwielt ist, wenn sich also aus dem Makrophagen-Granulom ein typisches silikotisches Knötchen entwickelt hat. Dann fanden wir nur in den seltensten Fällen in der Knötchenmitte, in oder zwischen den hyalinisierten Fasern und Balken ganz vereinzelt und regellos, an Staubpartikel angelagert, Fe-positive Zonen. In der Regel war aber das hyalinschwielige Knötchenzentrum völlig frei von Hämosiderin, während im Staubzellwall der Knötchenperipherie eine massive Siderophilie erhalten

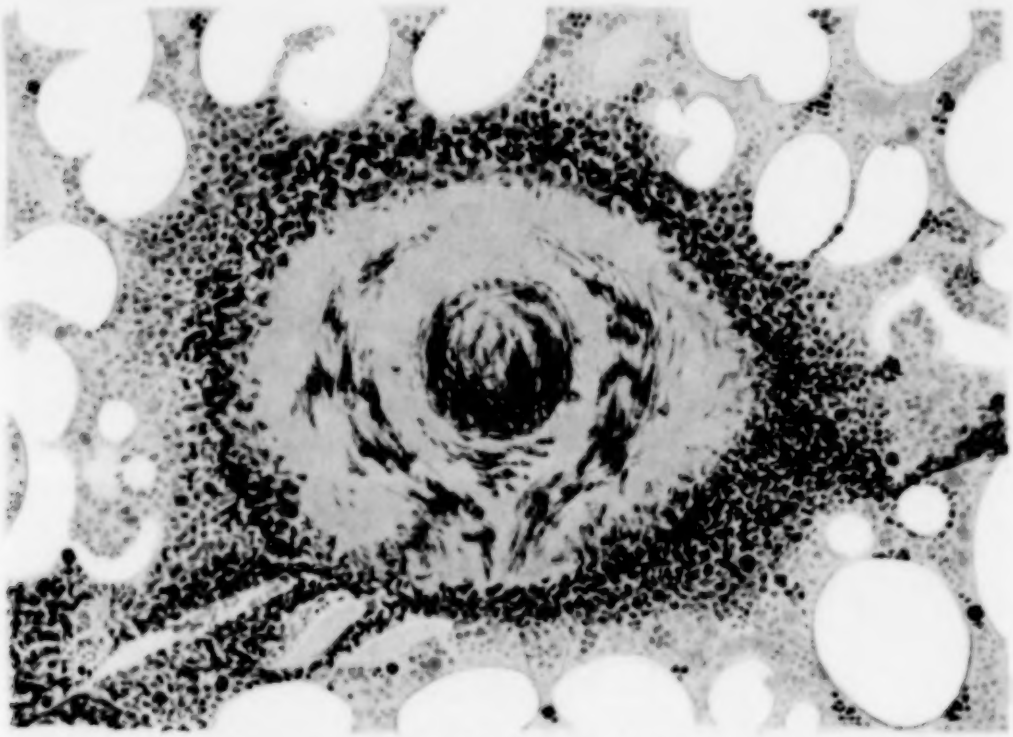

Abb. 1. Schrotkornsilikose, Berliner Blau-Reaktion, 1:80. Fe-positive Kapselzone des silikotischen Knötchens

blieb, die mitunter so ausgeprägt war, daß sie sich auf den Berliner Blau-Schnitten unter Umständen schon makroskopisch als bläulicher, die silikotischen Herde umgebender Saum zu erkennen gab (s. Abb. 1).

Beim Vergleich der einzelnen Befunde miteinander besteht kein Zweifel, daß das zunächst diffus im Staubzellgranulom niedergeschlagene Hämosiderin mit zunehmendem Reifegrad der silikotischen Lungenveränderungen immer mehr in die Peripherie gedrängt wird. Bei beginnender Konfluenz mehrerer Einzelknötchen zu Knötchenkonglomeraten wird, sofern im Hämatoxylin-Eosinschnitt die Primärknötchen noch voneinander abgrenzbar sind, Fasersiderophilie auch innerhalb der in Konfluenz begriffenen Herde beobachtet, dort nämlich, wo sich die Staubzellwände benachbarter Knötchen einander nähern oder berühren. Es resultiert dadurch ein Bild sich tangierender bläulicher Ringe. Schreitet die Konfluenz fort, und kommt es im Laufe der weiteren Entwicklung

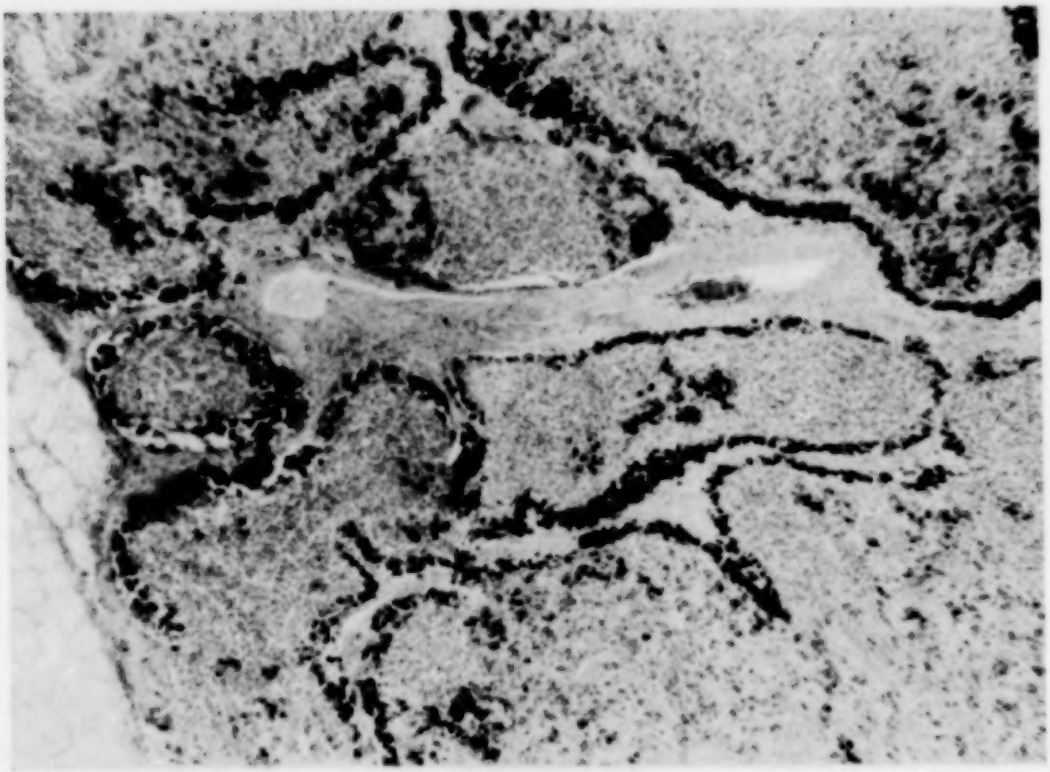

Abb. 2

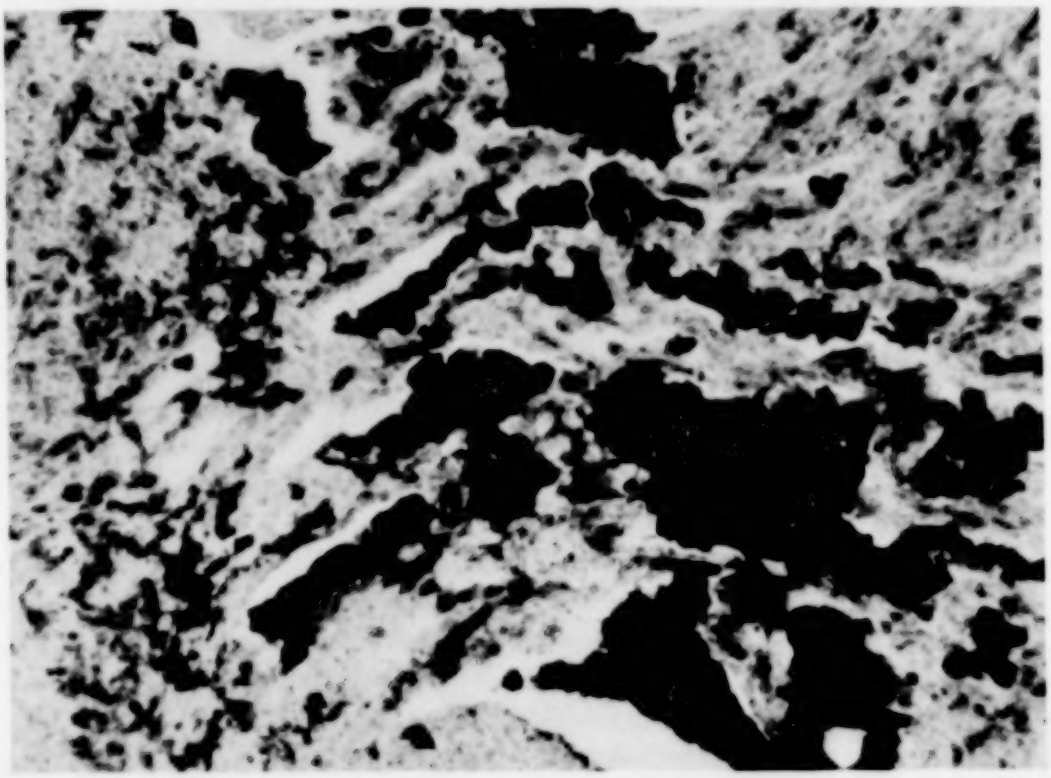

Abb. 3

Abb. 2. Randgebiet einer silikotischen Schwiele. Berliner Blau: schwarz = positive Fe-Reaktion, 1:400. Bild der „Stauungslunge en miniature" mit hämosiderinspeichernden desquamierten Alveolardeckzellen gruppenweise in den atelektatischen Alveolen. Im linken Bildrand ist die Fasersiderophilie des Staubzellwalles zu erkennen

Abb. 3. Hiluslymphknoten bei Schrotkornsilikose. Berliner Blau-Reaktion, 1:30. Ausgeprägte Uferzellhämosiderose (schwarz)

zu einer Homogenisierung der Schwielen, so schwindet auch das Eisen im Innern der Konglomerate, während die peripher gelegenen Saumanteile kontinuierlich ineinander übergehen und Konturen annehmen, die durch den Vorgang der Konfluenz bestimmt sind.

Im perifokalen Lungenparenchym, das in unmittelbarer Umgebung, vor allem zwischen benachbarten, verschwielten Knötchenkonglomeraten häufig Veränderungen im Sinne einer umschriebenen Kompressionsatelektase aufweist, wurden in den Alveolen regelmäßig Gruppen von desquamierten Alveolardeckzellen mit massiver Hämosiderin- und Staubspeicherung angetroffen, die im Extremfall die komprimierten Alveolarlichtungen prall ausfüllten. Daneben fanden sich immer wieder auch noch im Verband liegende hämosiderinspeichernde Alveolarepithelien zwischen ebenfalls vereinzelt hämosiderin- und staubbeladenen Stromazellen der Alveolarsepten, so daß das histologische Bild in unmittelbarer Umgebung silikotischer Schwielen im Ausschnitt an jenes erinnert, das bei chronischen Stauungslungen bekannt ist (s. Abb. 2).

Eisenschnitte aus regionären Lymphknoten, die völlig hyalin verschwielt waren, zeigten in der Regel einen negativen Befund. Nur selten wurde in der Lymphknotenkapsel, mitunter auch im perinodulären Fettgewebe zusammen mit Staubpartikeln Hämosiderin beobachtet. Waren aber im Lymphknoten neben silikotischen Knötchen noch Areale intakten lymphatischen Gewebes vorhanden, so bot sich bei schwereren Silikosen im Bereich der Knötchen das von silikotischen Knötchen im Lungenparenchym her bekannte Bild, während in erhaltenen Lymphknotenbezirken eine massive Hämosiderinspeicherung der Sinusendothelien und der unmittelbar angrenzenden Reticulumzellen der Markstränge vorgefunden wurde. In ausgeprägten Fällen resultierte eine regelmäßige Netzstruktur der hämosiderinspeichernden Zellen (s. Abb. 3), in weniger eindrucksvollen wurde Hämosiderinpigment perifollikulär oder nur vereinzelt in den Reticulumzellen zusammen mit Staub gespeichert angetroffen. Die Intensität der Hämosiderose der Uferzellen zeigte eine gewisse Abhängigkeit von der Schwere und Ausdehnung der silikotischen Veränderungen, sie war allerdings beim Typ der Schrotkornsilikose intensiver als bei einzeln stehenden, größeren, aber solitären Schwielen.

## Besprechung der Befunde

Die Beurteilung unserer Befunde erfordert zunächst eine Auftrennung in verschiedene Gruppen, da die Siderophilie unseres Erachtens nicht einheitlicher Ätiologie ist. Insgesamt kann kein Zweifel daran sein, daß das abgelagerte Eisen aus dem Körper und nicht aus dem exogen zugeführten Staub stammt. Es ist zwar bei den Porzellinern nicht grundsätzlich zu unterstellen, daß Eisenfreiheit des Staubes vorausgesetzt werden kann. Bei den zur Aufglasur- und Unterglasurmalerei verwendeten Farben werden gelegentlich auch Fe-Verbindungen benutzt,

aber die Zahl der mit diesem Staub in Berührung kommenden Beschäftigten ist sehr gering. Bei den von uns untersuchten Fällen handelte es sich ausschließlich um Silikosen aus anderen Betriebszweigen (Brenner, Dreher, Massemüller usw.).

Es ist zunächst die Eisenimprägnation des lockeren reticulären Fasergerüstes der *Staubzellgranulome* zu diskutieren. Die Eisenimprägnation beginnt hier schon recht frühzeitig, in einer Phase, in der es sich noch um sehr schmale Staubzellmäntel in den perivasalen und peribronchialen Lymphbahnen handelt. Hinsichtlich chemischer Untersuchungen des Eisengehaltes der Lungen ist zu bemerken, daß bereits beträchtliche Eisenmengen abgelagert sind, wenn es sich noch nicht um silikotisch umgebaute Knötchen handelt und Rechtshypertrophien fehlen. Eine Aussage über den Schweregrad der silikotischen Veränderungen kann die chemische Eisen-Analyse deshalb nur sehr bedingt ergeben, allenfalls unter Berücksichtigung der Anamnese.

Nach dem ganzen Bild ist ein Rückschluß von der Siderophilie des Staubgranuloms auf eine hämodynamisch bedingte Ursache nicht gerechtfertigt. Die Eisen-Reaktion ergibt bereits positive Befunde in einer Phase der Staubablagerung, bei der man von einer „Silikose" berechtigterweise noch nicht sprechen kann. Die Ursache einer Eisenablagerung in unmittelbarer Nachbarschaft des Staubes ist sehr wahrscheinlich eine durch den Staub selbst oder durch seine Fremdkörpereigenschaft bedingte Eisen-Adsorption, die vergleichbar ist mit der bekannten Siderophilie der Asbestosehüllen bzw. der Inkrustation von Fremdkörpermaterial. An ähnliche Vorgänge muß bereits M. Askanazy (zitiert nach E. Neumann) gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts gedacht haben, als er das Auftreten von Hämosiderin-Mänteln um Kohlepartikel in Parallele setzte mit der „Inkrustierung von Fremdkörpern mit Niederschlägen aus den sie umgebenden Flüssigkeiten". Auch G. Gerstel berichtet von „einer besonderen Vorliebe des Eisens, sich in der Nähe anderer Fremdkörper niederzuschlagen" und erwähnt die bläuliche Anfärbung von Kohlenablagerungen in den Lungen bei Anstellung der Turnbull-Reaktion und die von Giese und di Biasi gefundene Einlagerung von Eisen in die Eiweißhüllen um die Asbestosenadeln bei Asbestose der Lungen.

Es ist allerdings zu bemerken, daß diese Siderophilie erst nachweisbar ist, wenn tatsächlich eine Staubgefährdung vorlag, also eine gewisse Staubmenge abgelagert war. Die „physiologische" Anthrakose der normalen Erwachsenenlunge zeigt diese Siderophilie nicht. Bei einzelnen vergleichenden Untersuchungen an Kohlenstaublungen war die Siderophilie der Fasern eines Staubdepots viel geringer, oft ist der Nachweis unsicher, weil nur ein gewisser bläulicher Schimmer nachweisbar ist. Neben der notwendigen Menge eines Staubes spielt also wahrscheinlich auch die Qualität eine gewisse Rolle für die Intensität der Siderophilie.

Das hyalinisierte Fasermaterial im Zentrum des *silikotisch verschwielten Knötchens* zeigt bemerkenswerterweise keinerlei Siderophilie; es sei denn, es handelt sich um tangential sich berührende Zonen konfluierender silikotischer Schwielen, bei denen Randzonen einbezogen werden. In den Randzonen auch alter silikotischer Schwielen bleibt die Eisen-Reaktion positiv. Die siderophile Zone wird mit der einsetzenden Verschwielung peripherwärts vorgeschoben. Eine Deutung dieses Befundes ist nicht sicher möglich. Im Zentrum silikotischer Schwielen liegt zwar meist erheblich weniger Staub als im Staubzellwall der Peripherie gespeichert, außerdem liegt der Staub zwischen den hyalinen Faserbalken meist extracellulär, in der Peripherie aber fast nur intracellulär. Trotz dieser Hinweise bleibt der Gegensatz der Siderophilie im wesentlichen ungeklärt.

Eine andere Bewertung erfordert der Befund eisenhaltiger abgeschilferter Alveolardeckzellen in den meist deformierten und komprimierten Randalveolen der unmittelbaren Umgebung der silikotischen Knötchen. Zwar enthalten diese desquamierten Alveolardeckzellen neben ihren Eisenverbindungen häufig auch mehr oder weniger Fremdstaub. Es überwiegt aber in der Regel die Speicherung des schon bei üblichen HE-Routine-Färbungen kenntlichen gelbbraunen, schollig gesinterten Materials, bei dem es sich unseres Erachtens um Hämosiderin handelt. Nach dem ganzen Bild ist der Eisennachweis hier grundsätzlich anders zu beurteilen, als bei der Siderophilie des Reticulums der Staubzellgranulome. Es handelt sich mikroskopisch unzweifelhaft um das Bild einer Stauungslunge „en miniature", und es ist wohl von ausschlaggebender Bedeutung, daß dabei grundsätzlich der silikotische Umbau der Staubdepots schon weite Fortschritte gemacht hat. Ohne eine Hyalinisierung des Zentrums, also etwa in Nachbarschaft noch zellreicher organisierter Staubdepots haben wir diese hämosiderinspeichernden Alveolardeckzellen nicht angetroffen. Sinngemäß handelt es sich um die sog. „Herzfehlerzellen", in deren Nachweis unseres Erachtens der mit morphologischen Methoden zu führende Beweis für das Vorliegen einer hämodynamischen Bedeutung des Silikoseknötchens liegt. Gerstel lehnt allerdings eine allgemeine pulmonale Blutstauung als ursächlichen Faktor für die hohen Gesamteisenmengen der Silikose-Lungen ab. Es ist vielleicht kein Zufall, daß diese hämosiderinspeichernden Alveolarzellen häufig nur auf einem Teil der Zirkumferenz des typischen silikotischen Knötchens liegen. Möglicherweise handelt es sich um die dem Zufluß zugekehrte Seite. Bei größeren konfluierenden Schwielen gehen diese lokalisatorischen Beziehungen allerdings verloren. In Einklang zu diesen pathologisch-histologischen Befunden stehen die von Bolt und Zorn röntgenologisch ermittelten Strombahnveränderungen des kleinen Kreislaufes bei Silikose. Sie fanden an den Arterien unter anderem einen völligen Gefäßabbruch vor den silikotischen

Schwielen und in den Lungencapillaren eine längere Verweildauer der Kontrastflüssigkeit gegenüber normalen Verhältnissen.

Bei einem Fall einer Schenkelhalsfraktur mit massiver capillärer Fettembolie bei schwerer Silikose beobachteten wir vielfach einen perlschnurartigen Aufstau der Fettröpfchen in den Lungencapillaren in Nachbarschaft der silikotischen Knötchen. Die komprimierten Alveolen in diesem Randgebiet der silikotischen Knötchen enthielten hier vielfach die typischen Gruppen von Herzfehlerzellen.

Der Befund an einem einzelnen silikotischen Knötchen besagt sicher nicht, daß bereits eine Rechtsbelastung vorgelegen hat. Man könnte daraus nur schließen, daß eben dieses Knötchen als Störenfried die Strombahn seiner unmittelbaren Nachbarschaft unterbrochen hat. Erst durch eine größere Zahl solcher Knötchen kann insgesamt eine Belastung im kleinen Kreislauf angenommen werden. Das Auftreten der Herzfehlerzellen in der Nachbarschaft des in Verschwielung begriffenen silikotischen Knötchens ist nur ein gewisser morphologischer Indizienbeweis für den funktionellen Bedeutungswandel vom Staubzellgranulom zum typischen silikotischen Knötchen, der mit allen klinischen Erfahrungen in gutem Einklang steht. Ickert hat den Begriff des „Blokkadeknötchens" geprägt. Diese Bezeichnung ist recht treffsicher, verlangt aber eine sorgfältige Abgrenzung in zweierlei Hinsicht. Sowohl für das Staubzellgranulom, als auch für das reife silikotisch verschwielte Knötchen kann die Bezeichnung zutreffen, für das Staubzellgranulom im Hinblick auf eine Lymphabflußblockade gleichzeitig mit einer Blockade des RES, da praktisch die Elemente des RES durch die Staubspeicherung in Anspruch genommen sind. Das typische silikotische Knötchen ist das Blockadeknötchen in hämodynamischer Hinsicht. In diesem Bedeutungswandel liegt zweifellos das Wesentliche des Umbauprozesses.

Die Hämosiderose der *Hiluslymphknoten* erfordert ebenfalls eine unterschiedliche Bewertung. Für das im Reticulum sich entwickelnde Staubzellgranulom mit beginnendem oder fortgeschrittenem silikotischen Umbau gelten wohl im wesentlichen die gleichen Überlegungen wie für die gleichartigen Veränderungen im Lungengewebe. Bemerkenswert ist noch, daß experimentelle silikotische Knötchen aus Peritonealtesten von Quarz und Porzellanstaub keine eindeutige Randsiderophilie der silikotischen Knötchen zeigten, indessen lagen uns nur Präparate mit einer Versuchsdauer bis zu 6 Monaten vor. Wenn Gerstel schreibt — und die Ergebnisse seiner quantitativ-analytischen Versuchsreihen bestätigen diese Auffassung —, daß die wesentlich über der Norm liegenden Eisengehalte in Staublungen keine zufälligen Nebenbefunde darstellen, sondern zwangsläufig dem Staubleiden zuzuordnen seien, so läßt daran auch die Eisen-Reaktion am Schnittpräparat keine Zweifel entstehen. Daß die gesteigerten Eisenwerte aber Folge der abgelagerten „Kieselsäure" sein sollen, erscheint uns nicht bewiesen.

Getrennt davon zu betrachten ist wiederum die stark positive Eisenreaktion der geschwollenen Uferzellen der Sinus, die unabhängig von der Silikose des betreffenden Lymphknotens sein kann. Sie ist am ausgeprägtesten, je hilusnäher der Lymphknoten liegt und je weniger das lymphatische Gewebe silikotisch umgebaut ist. Hier handelt es sich wahrscheinlich auch um Hämosiderin, das auf dem Lymphabflußweg von der Lunge eingeschwemmt und entlang den Sinus abgelagert wurde. Wir haben diese Uferzell-Hämosiderose nur bei deutlichen silikotischen Veränderungen in der Lunge gefunden und vermuten, daß es sich in erster Linie um Hämosiderin abgebauter „Herzfehlerzellen" aus der Nachbarschaft silikotischer Schwielen handelt. Ob auch von dem durch die Siderophilie des Staubes selbst bedingten Eisen eine lymphogene Abschwemmung erfolgt, konnten wir nicht beweisen. Ohne typische — meist schwerere — Silikose fanden wir die Uferzellhämosiderose nicht. Eine ähnliche Hämosiderose der Uferzellen findet man auch bei der sog. braunen Induration der Lunge, allerdings kaum in vergleichbarer Intensität, selbst nicht bei wirklich ausgeprägten Fällen mit massiver Anschoppung von sog. Herzfehlerzellen in den Alveolen. Die Uferzellhämosiderose war in unseren Fällen am ausgeprägtesten bei den Schrotkornsilikosen, bei denen auch klinisch die hämodynamischen Rückwirkungen höher eingeschätzt werden als bei zwar größeren, aber solitären Schwielen.

Die Anwendung der Eisenreaktion bei der Silikose in differentialdiagnostischer Hinsicht darf wohl nicht überbewertet werden. Bei massiven Fe-Befunden erübrigt sich die Berliner Blau- oder die Turnbull-Reaktion (beide geben gleiche Resultate), da die Silikose in diesen Fällen auch an Hand der übrigen makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen eindeutig zu beurteilen ist. Die Fasersiderophilie der silikotischen Granulome ist ohnehin durch die intensiven Staubablagerungen von selbst gekennzeichnet. Wir haben eine ganze Reihe reiner Tuberkulosefälle untersucht, sowohl frischere exsudative Formen, als auch chronisch indurative und uns dabei bemüht, vor allem auch das Bild alter acinös-nodös verschwielter Streuherde ins Präparat zu bekommen. Dabei fand sich allerdings keinerlei Fasersiderophilie, ebenfalls fehlten die hämosiderinspeichernden Alveolardeckzellen und die Uferzellhämosiderose der Hiluslymphknoten. Die problematischen Staublungenfälle, bei denen man sich wirklich eine Bereicherung der Methodik erwünscht, sind aber wohl jene, bei denen eine aktiv fortschreitende Tuberkulose das anatomische Bild völlig beherrscht, die Staublungenveränderungen im ganzen aber so gering zu sein scheinen, daß man sich fragt, ob man überhaupt von einer „Silikose" sprechen kann. Hier liefern auch die Eisenreaktionen wenig verwertbare Befunde. In diesen fraglichen Fällen ist die Bestimmung der Menge des in der Lunge abgelagerten Staubes nach dem von Thomas und seinen Mitarbeitern

ausgearbeiteten Verfahren des Formamidaufschlusses von wirklich brauchbarem Nutzen, da es eine objektive Aussage gestattet, ob tatsächlich eine das normale Maß übersteigende nennenswerte Staubablagerung stattgefunden hat.

## Zusammenfassung

Es wurden die topographischen Beziehungen der Eisenablagerungen im Lungenparenchym und in den regionären Lymphknoten bei Porzelliner-Silikosen untersucht und als wesentliche mikroskopische Befunde beschrieben:

A. Im Lungenparenchym:

1. positive Eisenreaktionen in diffuser Verteilung im Reticulum der Makrophagen-Granulome.

2. Randsiderophilie typischer silikotischer Knötchen bei eisennegativen Knötchenzentren.

3. Bild der Stauungslunge „en miniature" in unmittelbarer Nachbarschaft verschwielter Knötchen als Folge eines lokalen hämodynamischen Blockade-Effektes schwererer silikotischer Veränderungen.

B. In den regionären Lymphknoten:

1. Verhalten der silikotischen Staubzellgranulome und Schwielen wie im Lungengewebe.

2. Uferzell-Hämosiderose, als Folge lymphogener Ausschwemmung von vermutlich aus abgebauten „Herzfehlerzellen" stammendem Hämosiderin aus den Lungen.

Lungen-Tuberkulosen, sowohl exsudative wie auch chronisch indurative Formen, zeigten keine Siderophilie. Die Eisen-Reaktionen sind nur bei schwereren Silikosen typisch, bei geringgradigen Silikosen mit Vorherrschen der tuberkulösen Veränderungen liefert die Fe-Reaktion dementsprechend kaum verwertbare differentialdiagnostische Hinweise.

## Literatur

Biasi, W. di: Die pathologische Anatomie der Silikose. Beiträge Silikose-Forsch. H. 3 (1949). — Bolt, H., u. O. Zorn: Über das Cor pulmonale und den Lungenkreislauf bei Silikosen. Verh. der Dtsch. Ges. für Kreislauf-Forsch. Darmstadt: Steinkopff 1951. — Gerstel, G.: Systematische Untersuchungen an Staublungen. IV. Teil. Über den Eisengehalt von 131 Arbeitern aus Staubbetrieben, zugleich zur gegenseitigen Beeinflussung von Staubgemischen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, H. 6 (1941). — Neumann, E.: Das Pigment der braunen Lungeninduration. Virchows Arch. path. Anat. **161** (1900). — Schmittmann, M., u. O. Lubarsch: Staubeinatmungskrankheiten der Lungen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/2. Berlin 1930.

Priv.-Doz. Dr. H. Otto, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Krankenhausstr. 8—10

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, 17, 127—147 (1959)

Aus der Klinik für Berufskrankheiten der Universität Bukarest
und des Institutes für Hygiene und Gesundheitswesen der Rumänischen V. R.
(Direktor: Prof. Dr. G. T. Dinischiotu)

# Die klinischen Kategorien des industriellen Saturnismus

Von

G. T. Dinischiotu, I. C. Rădulescu, N. Preda, A. M. Georgescu, Bukarest

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 27. Oktober 1958)*

Über die Bleivergiftung gibt es ausgezeichnete Arbeiten, welche deren Ätiologie und Klinik, Prophylaxe und Therapie erörtern. Doch ist u. E. der pathophysiologische Prozeß im klinischen Bilde nicht genügend erforscht. Deshalb sind wir an unserem Beobachtungsmaterial den Fragen der Pathogenie der Bleivergiftung hinsichtlich des Gesamtbildes der Dynamik ihrer Entwicklung, der Einordnung ihrer Symptomatologie in ein Reaktionsschema und deren zeitbedingten Entwicklung nachgegangen. Unsere Untersuchungen lassen sich nach folgenden 3 Gruppen gliedern:

1. Die ätiologischen Haupt- und Nebenfaktoren der Bleivergiftung.
2. Die individuelle Reaktion auf Blei und ihre Probleme.
3. Der Prozeß der Bleivergiftung und der Faktor „Zeit".

## 1. Die ätiologischen Haupt- und Nebenfaktoren der Bleivergiftung

Es ist heute eine allgemein anerkannte Tatsache, daß jedes industrielle Medium eine gewisse, veränderliche Anzahl Faktoren umfaßt, die einerseits einander, andererseits den Gesundheitszustand der Arbeiter beeinflussen. Die Tatsache, daß einer dieser Faktoren vereinzelt einen gewissen Grad von Toxicität erreicht, hindert die anderen Komponenten, die so geblieben sind wie sie ursprünglich waren, nicht daran ihren Einfluß auf den ersteren weiter auszuüben. Auf diese Weise werden sie — im Falle einer eventuellen schädigenden Auswirkung des ersteren — zu ätiologischen Nebenfaktoren.

Bei zahlreichen Industrien wirken, über die Beeinflussung durch das Blei hinaus, einigermaßen auch die Einflüsse anderer Materialien und Verunreinigungen mit ein. In den Bleierze verarbeitenden Industrien können, abgesehen von der starken Konzentrationssteigerung des Hauptschädigungsfaktors, noch mitwirken: Kohlenoxyd, Schwefeldioxyd, Arsen, Antimon in verschiedenen Konzentrationen. Seitz glaubt, daß in den Drucklettern-Gießereien die schädigende Wirkung des Mediums außer dem Blei dem Antimon und sogar den Verunreinigungen des

letzteren durch Arsen, die sich in den Blei-Antimon-Legierungen vorfinden, zuzuschreiben ist.

Gavrilescu weist gelegentlich seiner Studien bei einem Blei-Metallwerk nach, daß das Blei, welches die Atmosphäre verunreinigt, in manchen Abteilungen als Bleisulfid, in anderen als Bleioxyd, Kupfer, Arsen, in den Kuppelofen-Abteilungen in Form reiner Bleioxyd-Kondensate anzutreffen ist. Er ist der Ansicht, daß durch die Angaben des Bleigehalts in den einzelnen Abteilungen das wahre Bleirisiko nicht richtig erfaßt wird, da die verschiedenen Bleiverbindungen bei gleicher Bleimenge verschieden toxisch sind. So z. B. sind die Risiken der Arbeiter in denjenigen Abteilungen, wo das Bleisulfid vorherrscht, trotz des sehr hohen Konzentrationsgrades desselben sicherlich wesentlich geringer als die Gefahren der in den Raffinerieabteilungen Beschäftigten, wo, ungeachtet des geringen Konzentrationsgehaltes, die erheblich giftigeren Bleioxyde eine stark erhöhte Anfälligkeit bedingen. Daraus geht also klar hervor, daß die spezifischen Eigenschaften der Bleiverbindungen selbst verschiedene Morbiditätszahlen hervorbringen können. In anderen Fällen muß der ätiologische Faktor nicht nur hinsichtlich seiner chemischen Zusammensetzung, sondern auch bezüglich der physikalischen Form, in der er von den Arbeitern absorbiert wird, untersucht werden. Von diesem Gesichtspunkte aus haben Dinischiotu und Goldstein die Eigenschaften des am gleichen Orte vorkommenden Bleistaubes auf ihre „Staubkategorie" hin untersucht. Sie konnten in den Gießereiabteilungen und in den auf den Guß unmittelbar folgenden Arbeitsgängen vorherrschend mikronischen und ganz besonders submikronischen Staub feststellen. Die Ablagerungseigenschaften dieser Staubarten, hauptsächlich aber deren Dimensionen, lassen sie — im Vergleich mit anderen Staubarten, die durch ihre Verstreuung anders geartet sind als Bleistaub — als besonders schädlich erscheinen. Es ist klar, daß in diesen Fällen die übliche Wertbestimmung der Bleischädlichkeit, mengenmäßig ausgedrückt, gerade den wichtigsten Koeffizienten, bezüglich des *Erkrankungsrisikos, nicht richtig charakterisiert.*

Schließlich bietet die Frage des Risikos an sich, unter Berücksichtigung der verschiedenen Mengen der Bleiabsorption, genügend würdigenswertes Interesse. Es ist eine zahlreichen Forschern bekannte Tatsache, daß das Anfälligkeitsrisiko bei solchen Arbeitern, die lange Zeit hindurch mäßigen Bleikonzentrationen ausgesetzt sind, wesentlich größer ist als bei solchen, die kurze Zeit hindurch hohe Konzentrationen auszuhalten haben. Die stärkere toxische Wirkung kleiner und lange Zeit hindurch wiederholter Dosen wurde schon im Jahre 1859 von Buchheim erkannt, später von Harnack beobachtet und im Jahre 1914 von Straub experimentell nachgewiesen. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Verhältnisziffern zwischen den Vergiftungserscheinungen und den

absorbierten Mengen bei kleinen Dosen ein viel höheres Niveau erreichen. Dieser Ansicht stimmen auch Autoritäten wie STARKENSTEIN bei.

Durch die erwähnten Beispiele versuchten wir klarzumachen, wie komplex die scheinbar so begrenzte Frage des Verhältnisses Blei—Bleivergiftung ist. Zahllose Variationen der klinischen Erscheinungsform des Saturnismus und insbesondere die schwer zu deutenden Erscheinungen des Zeitpunktes des Erkrankung können oft — durch Berücksichtigung dieser Elemente — ihre ätiologische Rechtfertigung finden. Dieses einfache Verhältnis Blei—Krankheit erweist sich also als vollkommen unzulänglich. Daraus ergibt sich, daß bei der Erforschung der Ursachen der Aktionsradius des Krankheitserregers sehr gewissenhaft untersucht werden muß. Abgesehen von der an sich isolierten Untersuchung der ätiologischen Faktoren, wurden auch die Kombinationen derselben, die schließlich zum Ausbruch der Krankheit führen, vollkommen willkürlich beurteilt. So wurde einem jeden dieser ursächlichen Faktoren eine additionelle Wirkung zugeschrieben, während es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um *eine vervielfachende Wirkung* handelt (LUNDEGARDH). Die Untersuchung der zahllosen Faktoren, die neben der Hauptnoxe zu der Entstehung und dem Fortschreiten der Krankheit führen, gehört nicht in den Aufgabenbereich dieser Arbeit. Sie wurde an anderer Stelle [DINISCHIOTU (3)] durchgeführt. Für die vorliegende Abhandlung haben wir uns nur zum Ziel gesetzt, einige Elemente herauszugreifen, die unseren Standpunkt in der Frage der Kausalzusammenhänge beim Saturnismus und die Notwendigkeit der richtigen Beurteilung sämtlicher Faktoren, die den Kausalkomplex des industriellen Saturnismus bilden, begründen.

## 2. Die individuelle Reaktivität gegenüber Blei und ihre Probleme

**Die allgemeine Reaktivität beim Saturnismus.** Die klinischen Erscheinungsformen und die Verschiedenartigkeit ihres Auftretens haben schon zu Beginn der Untersuchungen den Gedanken nahegelegt, daß die der Bleieinwirkung ausgesetzten Arbeiter individuell verschieden reagieren. Daten über diese Frage haben das verschiedene Verhalten der Betroffenen bei Massenvergiftungen hervorgehoben. Diese Angaben stellen auch einen besonders wertvollen Beitrag zur Physiopathologie des Saturnismus dar. Ein derartiges Beispiel wurde in der erwähnten Arbeit [DINISCHIOTU (3)] zitiert. Es hat sich erwiesen, daß die von Vergiftungserscheinungen befallenen Personen nur einen Teil aller derer bilden, die Blei in toxischen Dosen absorbiert haben. Aber auch bei den von Vergiftungserscheinungen Betroffenen variieren die klinischen Formen und die Schwere der Erscheinungen von Fall zu Fall. Gleiche Beobachtungen gehören zum Alltäglichen, wenn der industrielle Saturnismus an Ort und Stelle untersucht wird. Die gegenüber Bleikonzentrationen verschiedene

Reaktivität von Werktätigen, die unter ähnlichen Arbeitsbedingungen und -orten arbeiten, steht außer Diskussion.

Die Verschiedenheit der individuellen Reaktion tritt noch viel deutlicher zutage, wenn man das *Verhalten* einer Anzahl neuangestellter Arbeiter — oftmals der gleichen Altersklasse — am selben Arbeitsplatz gegenüber der Bleieinwirkung verfolgt. Unter solchen Bedingungen, bei denen die Untersuchung beinahe einen experimentellen Charakter annimmt, kann man feststellen, daß die Erscheinungen, nach Maßgabe des Fortschreitens des Saturnisierungsprozesses, von Fall zu Fall ganz verschieden sind.

Experimentelle Untersuchungen haben das gleiche festgestellt und die Verschiedenartigkeit der Reaktion auf Blei bei verschiedenen Tiergattungen ergeben. Aber abgesehen von dem wohlbekannten verschiedenartigen Verhalten der einzelnen tierischen Rassen, haben alle Forscher, die mit großen Gruppen von Versuchstieren arbeiteten, innerhalb der gleichen Gruppen ein sehr verschiedenes Verhalten beobachten können (Gilbert bei Meerschweinchen, Dauwe bei Hunden, Mose bei Kaninchen, Legge bei Katzen usw.). Einige Forscher sind noch weitergegangen und haben das Verhalten der Tiere dem Blei gegenüber verfolgt, indem sie dieselben gleichzeitig oder vorher der Einwirkung anderer Substanzen aussetzten. So zum Beispiel hat sich das Adrenalin als besonders wirksam erwiesen, bei Dosen gleicher Toxicität Reaktionen verschiedener Intensität hervorzurufen (Spiro). Andere Autoren haben versucht, den Mechanismus zu ergründen, der diese verschiedenartigen Reaktionen hervorruft, und haben festgestellt, daß er in der wechselnden Menge der Bleiablagerungen, die sich im Laufe der experimentellen chronischen Vergiftung im Gewebe ansammeln, gefunden werden kann (Kisskalt, Friedmann).

Eine besondere Eigentümlichkeit der individuellen Reaktion wird durch das Phänomen der Gewöhnung an das Gift hervorgerufen. In dieser Hinsicht haben die experimentellen Forschungen Wellers den Nachweis erbracht, daß durch vorherige Verabreichung von kleinen Bleimengen die Resistenz der Versuchstiere (Meerschweinchen) auf das Vierfache der zu epileptiformen Anfällen führenden Dosis erhöht werden kann.

Die Gewöhnungsphänomene beim Menschen wurden von zahlreichen Autoren beobachtet; dieselben traten als ursprüngliches Phänomen oder als erworbene Widerstandsfähigkeit auf. In seiner historischen Abhandlung über die „Bleikrankheiten" berichtet Tanquerel des Planches über diese Erscheinungen im Kapitel „Enzephalopathie": „Die Gewöhnung durch häufigen Kontakt mit Bleipräparaten kann das Auftreten der Krankheit nicht verhüten, wohl aber wahrscheinlich deren Auswirkungen mildern."

Legge und Goadby sind kategorisch für die Richtigkeit der Theorie dieser Phänomene eingetreten: „Diese Statistiken zeigen uns, daß im Laufe der Zeit eine immer mehr wachsende Toleranz gegenüber der toxischen Wirkung des Bleis erworben wird, da die Zahl der toxischen Anfälle im Verhältnis zur Anzahl der Arbeitsjahre an Häufigkeit beträchtlich abnimmt. Die größte Zahl von Vergiftungserscheinungen tritt bei Leuten auf, die nur sehr kurze Zeit mit Blei gearbeitet haben." (S. 38.) Bezüglich ausgesprochen widerstandsfähiger Personen schreiben sie: „Bei vielen Menschen, die lange Zeit hindurch mit Blei gearbeitet haben, geht die Bleiansammlung nicht über einen gewissen Punkt hinaus, und bei solchen Individuen kann man annehmen, daß sie einen gewissen Grad von Immunität erreicht haben. Entweder waren sie von Haus aus immun, oder haben sie einen gewissen Grad von Toleranz diesem Metall gegenüber erworben. Die letztere Vermutung ist die wahrscheinlichere, da es Gründe zur Annahme gibt, daß diese Leute im Laufe ihrer ersten Arbeitsjahre an Vergiftungserscheinungen leichteren Grades gelitten haben." (S. 113.)

Ähnliche Beobachtungen hat auch Vigdorczik gemacht, der — ebenso wie Gratianskaja — den Übergang von der akuten zur chronischen Form als ein Phänomen erworbener Widerstandsfähigkeit ansieht.

Was uns anbelangt, konnten wir bei unseren Untersuchungen in einem Blei-Metallwerk [Dinischiotu (4)], mitten unter einer besonders hohen Anfälligkeit von Bleikrankheit, gerade in den exponiertesten Abteilungen vollkommen gesunde Arbeiter feststellen. Einige derselben waren mehr als 10 Jahre lang der Bleieinwirkung ausgesetzt, hatten keine Arbeitsunterbrechung und während ihrer ganzen langen Arbeitszeit im Werk auch keine Bleierkrankung. Im allgemeinen wiesen diese Leute ein sehr gutes, ja sogar blühendes Allgemeinbefinden auf und ihre Körperhygiene machte den Eindruck einer besonderen Gepflegtheit. Ähnliche Fälle, die aus einem Akkumulatorenwerk mit starker Bleieinwirkung kamen, haben wir im Krankenhaus mit ganz besonderer Aufmerksamkeit verfolgt.

Derartige Variationen sind aber von vielen Gesichtspunkten aus von Interesse. Einerseits wird dadurch in unzweifelhafter Weise die Möglichkeit einer ausgeprägten Toleranz gegenüber sehr stark toxischen Konzentrationen festgestellt und andererseits liefern sie uns eindrucksvolle Daten hinsichtlich der Deutung des beobachteten Phänomens. So gewinnt die Feststellung, daß diese Leute eine nur mäßige Bleiausscheidung im Harn aufweisen, besondere Bedeutung. Sie läßt uns günstige Bedingungen des Gleichgewichtes Absorption—Ausscheidung — erworben auf uns unbekannten Wegen — annehmen, welche in den einer gesteigerten Absorption gerade noch entsprechenden Harnausscheidungen ihr Äquivalent finden. Tatsachen wie diese können den vorher erwähnten Forschungen

von Kisskalt angenähert werden. Schließlich bringen sie uns den Gedanken an eine stabile Gleichgewichtsbedingung zwischen der Bleiabsorption und der Reaktion des Organismus nahe; auf diesen Umstand sind wir in anderen Abhandlungen [Dinischiotu (4)] näher eingegangen.

Bei anderen Arbeitern hingegen erscheint dieses Gleichgewicht nicht als ein stabiler Zustand; zahllose Umstände beeinträchtigen es und bewirken ein Absinken der ursprünglichen Toleranz gegenüber dem Blei. Möglicherweise entspricht die Verringerung der Widerstandsfähigkeit dem, was viele Autoren als Sensibilisierungsphänomen angesprochen haben. Aber abgesehen von Erscheinungen dieser Art, die auch als bloße Variationen der Toleranz angesehen werden können, haben wir auch über Fälle von äußerster Überempfindlichkeit berichtet. So kann auch der Fall Rowntrees beurteilt werden, bei dem an Lähmung grenzende Anfälle sowie bald auch Encephalopathie, nach einer Einwirkung von nur einigen Wochen an einem verhältnismäßig wenig exponierten Arbeitsplatz auftraten.

Die Zahl der klinischen und experimentellen Aspekte beim Saturnismus, die das Bestehen eines reaktiven Prozesses anzeigen, könnte vervielfacht werden; doch halten wir dies für zwecklos, da die erwähnten Daten genügend aufschlußreich sind.

Aus ihrer Gesamtheit geht hervor, daß es unmöglich ist, die verschiedenen Erscheinungen des Saturnismus ausschließlich zum ätiologischen Faktor und seinen unzähligen Formen in Beziehung zu bringen. Im Gegenteil, diese Erscheinungen behaupten ihre Berechtigung als Ausdruck der allgemeinen Reaktivität, die durch wechselnde Menge absorbierten Bleis modifiziert wird.

Die angeführten Beispiele beleuchten jedoch nur eine geringe Zahl von Erscheinungen dieser Reaktivität. Tatsächlich war bisher immer hauptsächlich die Rede von einfachen Wechselbeziehungen zwischen einem ätiologischen Faktor und der Reaktion in einem gegebenen Zeitpunkt. Letztere ist aber, wie alle biologischen Funktionen, ein dynamischer Prozeß mit zeitlichem Ablauf. Die allgemeine Reaktivität beim Saturnismus und die davon herrührenden, zeitlich bedingten Reaktionen des Organismus wurden von uns bisher noch nicht berücksichtigt.

Die Schwankungen der Reaktivität, wie sie in manchen Erscheinungen des Saturnismus zutage treten, sind oft mit dem Faktor „Zeit" in Wechselbeziehung gebracht worden, sei es mit dem biologischen Alter, sei es mit dem beruflichen, d. h. also mit der Dauer des beruflich bedingten Bleikontakts. Die zueinander in Beziehung gebrachten Erscheinungen sind solche rasch und lebhaft reagierender Natur, wie z. B.: basophile Blutkörperchen, Koproporphyrinurie, Anzahl der roten Blutkörperchen, Blutdruck usw. Es liegt auf der Hand, daß manche dieser Erscheinungen eine unmittelbare ätiologische Verbindung mit der

Absorption der Giftstoffe ausdrücken (wie es bei den beiden erstgenannten der Fall ist), während die an dritter und vierter Stelle genannten nur ausdrucksvollere Erscheinungsformen der sekundären oder tertiären pathogenen Faktoren sind. Wenn man also *Stützpunkte für die Deutung* der Wechselbeziehungen der Reaktivität gewinnen will, so müssen für alle Fälle die in Betracht gezogenen Erscheinungen hinsichtlich des krankheitserzeugenden Mechanismus eine besondere Stellung einnehmen und die tatsächlich entscheidenden Faktoren der pathogenen Verkettung erwogen werden.

Wir können daher der von PRODAN und URSAN benützten Anwendung verschiedener Maßstäbe, wie Hepatomegalie oder Schwankungen des Phosphorgehaltes im Blut, nicht zustimmen, da dieselben in der Entfaltung des Krankheitsprozesses beim Saturnismus keine charakteristische Stellung einnehmen. Man darf also die allgemeine Reaktivität beim Saturnismus nicht mit diesen Faktoren in Wechselbeziehung bringen, da dies nicht zu allgemein gültigen Schlußfolgerungen führen kann.

Wir haben das Verhältnis zwischen der Intensität der granulobasophilen Reaktion und der Dauer der Bleieinwirkung — gemessen an der Dauer der Berufstätigkeit — in Betracht gezogen und haben, unter Berücksichtigung der Gruppen von Arbeitern mit gleich langer Dauer der Bleieinwirkung, die in der Tabelle 1 erscheinenden Daten gewonnen.

Tabelle 1. *Anzahl der Blutkörperchen mit basophiler Granulation, nach Gruppen der Dauer der Bleieinwirkung beim Kollektiv der Bleiwerke*

| Dauer der Bleieinwirkung in Jahren | Anzahl der Erythrocyten mit basophiler Granulation per Million | | | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0—1000 | | 1001—2000 | | 2001—5000 | | 50001 bis 10000 | | über 10000 | | | |
| | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % |
| 0—1 | 52 | 72,2 | 6 | 8,3 | 10 | 13,9 | 3 | 4,2 | 1 | 1,4 | 72 | 100 |
| 1—2 | 49 | 72,1 | 7 | 10,3 | 9 | 13,2 | 3 | 4,4 | — | — | 68 | 100 |
| 2—5 | 50 | 82,0 | 3 | 4,9 | 4 | 6,6 | 3 | 4,9 | 1 | 1,6 | 61 | 100 |
| 5—10 | 27 | 73 | 4 | 10,8 | 4 | 10,8 | 1 | 2,7 | 1 | 2,7 | 37 | 100 |
| über 10 | 52 | 64,2 | 11 | 13,6 | 10 | 12,3 | 6 | 7,4 | 2 | 2,6 | 81 | 100 |

Aus dem Vergleich der Ziffern der einzelnen, nach Berufsdauer geordneten Gruppen ergibt sich, daß der Mittelwert der Erythrocyten mit basophiler Granulation — nach den Feststellungen in einem Metallwerk (DINISCHIOTU u. Mitarb.) — bei den einzelnen Gruppen keine großen Unterschiede aufweist. Wir müssen hinzufügen, daß angesichts der Schwankungen von Fall zu Fall und sogar der im einzelnen Fall vorkommenden Veränderungen der Ziffern dieser Elemente ein Mittelwert

der Gruppe vielleicht ungenügend angetan ist charakterisierende Abweichungen zu zeigen.

In gleicher Weise haben wir auch die an der von uns benützten semiquantitativen Skala gemessenen Werte der Koproporphyrin-Absonderungen im Harn verglichen. Ebenso wie die Werte der granulobasophilen Erythrocyten, wurden auch die verschiedenen Werte der Koproporphyrinurie von manchen Autoren als abgestufte Ausdrucksform des Bleivergiftungsprozesses angesehen. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß auch diese Wechselbeziehungen keine ausreichenden Anhaltspunkte bieten, um ein mögliches Verhältnis zwischen der Dauer des Bleivergiftungsprozesses und manchen seiner Exponenten zu erläutern.

Diese sonst schwer zu erklärende Tatsache kann jedoch in einer neuen Beleuchtung erscheinen, wenn wir die Zusammensetzung der nach dem Kriterium der Berufsdauer ausgewählten Gruppen, die uns als klinisches Material gedient haben, einer genaueren Untersuchung unterziehen. Tatsächlich können wir feststellen, daß diese Gruppen, bei gleicher Berufsdauer und Gefahreneinwirkung, trotzdem aus klinisch völlig ungleichem Material bestehen. Die Fälle, aus denen die Gruppe zusammengesetzt ist, gehören nicht zu einer einzigen Kategorie, sondern weisen sowohl an Saturnismus erkrankte Personen als auch solche auf, die nur als Arbeiter mit „gesteigerter Bleiabsorption" bezeichnet werden können.

Um die von uns erhobene Frage beantworten zu können, haben wir es als notwendig erachtet, die Teilgruppen von „Bleierkrankten" und Personen mit „gesteigerter Absorption", deren Gesamtheit die vorher untersuchten Gruppen bildet, nach gleichen Kriterien aber getrennt zu studieren. Unter diesen Umständen erscheinen die Werte der Tüpfelzellen und der Porphyrinurie — welche, gemessen an der ursprünglich als Grundlage angenommenen Berufsdauer, keine charakteristischen Schwankungen aufzuweisen hatten — in einem ganz anderen Lichte. Diesmal wurde das untersuchte Verhältnis der Dauer nicht mit dem Berufsalter, sondern mit der *Krankheitsdauer*, d. h. mit dem Zeitraum vom Ausbruch der Krankheit bis zum Augenblick der Untersuchung in Beziehung gebracht.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 zum Ausdruke gebracht. Diesmal ergeben die Mittelwerte der Ziffern der Tüpfelzellen — auf die Gruppen der nach dem Alter ihrer Krankheit geordneten Bleivergifteten bezogen — ein ganz anderes Bild. *Der Mittelwert der Tüpfelzellen sinkt mit der Dauer der Krankheit in charakteristischer Weise ab* (Tabelle 2).

Der Vergleich der analogen Ziffern bei der Koproporphyrinurie hat ähnliche Feststellungen ergeben, nämlich daß die Häufigkeit erhöhter Koproporphyrinurie — unabhängig von deren Intensität — in den ersten Jahren der Krankheit größer ist (Tabelle 3).

Tabelle 2. *Anzahl der Erythrocyten mit basophiler Granulation nach Gruppen der Krankheitsdauer bei Bleivergifteten aus dem Bleiwerk*

| Dauer des „Saturnismus" in Jahren | Anzahl der Erythrocyten mit basophiler Granulation per Million | | | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0—1000 | | 1001—2000 | | 2001—5000 | | 5001 bis 10000 | | über 10000 | | | |
| | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % |
| 0—1 | 14 | 28 | 8 | 16 | 16 | 32 | 10 | 20 | 2 | 4 | 50 | 100 |
| 1—2 | 14 | 67 | 4 | 19 | 1 | 4,5 | 2 | 9,5 | — | — | 21 | 100 |
| 2—5 | 21 | 61,2 | 4 | 11,8 | 6 | 17,7 | — | — | 3 | 8,8 | 34 | 100 |
| 5—10 | 11 | 61,2 | 2 | 11,2 | 4 | 22,2 | 1 | 5,5 | — | — | 18 | 100 |
| über 10 | 10 | 55,6 | 4 | 22,2 | 2 | 11,1 | 2 | 11,1 | — | — | 18 | 100 |

Tabelle 3. *Die Intensität der Koproporphyrinurie nach Dauer der Bleivergiftungserkrankung bei vom Saturnismus Betroffenen aus dem Bleiwerk*

| Dauer des „Saturnismus" in Jahren | Koproporphyrinurie | | | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | − | | ± | | + | | ++ | | +++ | | | |
| | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % | Absolute Zahl | % |
| 0—1 | 16 | 12,5 | 36 | 27,3 | 34 | 26,6 | 28 | 21,9 | 15 | 11,7 | 128 | 100 |
| 1—2 | 9 | 20,5 | 13 | 29,5 | 12 | 27,3 | 7 | 15,9 | 3 | 6,8 | 44 | 100 |
| 2—5 | 9 | 20,5 | 9 | 20,5 | 9 | 20,5 | 11 | 25 | 6 | 13,6 | 44 | 100 |
| 5—10 | 9 | 41 | 2 | 9,1 | 5 | 22,7 | 5 | 22,7 | 1 | 4,5 | 22 | 100 |
| Über 10 | 7 | 39 | 1 | 5,5 | 4 | 22,2 | 4 | 22,2 | 2 | 11,1 | 18 | 100 |

Wenn wir nun — wie bereits erwähnt — in Betracht ziehen, daß die koproporphyrinurischen und insbesondere die granulo-basophilen Werte Erscheinungen sind, die zufolge ihrer Lebhaftigkeit die allgemeine Reaktivität beim Saturnismus zum Ausdruck bringen, können wir folgern, daß die allgemeine Reaktivität im Verlaufe der Bleivergiftung in umgekehrtem Verhältnis zur Dauer der Krankheit steht: *je älter* die Bleivergiftung ist, *desto geringer* ist die durch gewisse Anzeichen zum Ausdruck gebrachte allgemeine Reaktivität und umgekehrt.

Dieses aus der statistischen Berücksichtigung einer großen Anzahl von Fällen abgeleitete Verhältnis stimmt mit den früher zitierten Beobachtungen von Legge und Goadby überein.

Im Lichte derartiger Feststellungen erscheint es uns von genügendem Interesse, einige quantitativ ausgedrückte pathologische Erscheinungsformen der Krankheit mit deren Dauer in Wechselbeziehung zu setzen. Die Benützung dieses neuen Maßstabes zur Deutung der Krankheit erscheint uns vollkommen gerechtfertigt. Der Versuch, die klinischen Erscheinungen nach dem üblichen Kriterium des biologischen oder

beruflichen Alters abhängig zu machen, konnte tatsächlich keine wertbaren Informationen für klinische Krankheitsgruppen verschiedenartiger Pathogenese liefern. Wenn der Maßstab der Berufsdauer in einem chronischen Entwicklungsprozeß, wie es der Saturnismus ist, zur Deutung der Pathogenie herangezogen werden soll, so schließt dies den Gedanken in sich, daß es vom Zustande völliger Gesundheit bis zu dem der Bleivergiftung nichts anderes als quantenmäßig verschiedene Abstufungen gibt. Die weiter oben analysierten Elemente rechtfertigen daher um so mehr die Ansicht, daß die Natur der Bleierkrankung und die Aspekte ihres zeitbedingten Ablaufs es nicht gestatten, das klinische Material unterschiedslos zu behandeln und auf Grund von Gruppen völlig ungleicher Zusammensetzung allgemeine Schlüsse zu ziehen. Daher können wir den Systematisierungsversuchen der oben genannten Autoren, die ihre Schlußfolgerungen auf derartiger Behandlung des klinischen Materials aufbauen, nicht zustimmen.

Aus der Berücksichtigung der Dauer des pathologischen Prozesses der Bleivergiftung geht hervor, daß wir eine neuartige Deutung der Reaktivität des Organismus gegenüber dem Gift erhalten können und daß dieselbe durch einige ihrer Exponenten in hinreichendem Maße ausgedrückt werden kann.

Zwecks Überprüfung dieser Feststellung haben wir versucht, in analoger Weise auch andere exponentiell bewertbare Erscheinungsformen des Saturnismus zu ergründen. Unter diesen Erscheinungen hat uns die Bleikolik — ein Syndrom von besonderer Prägnanz unter den reaktiven Erscheinungen der Krankheit — hinreichendes Material geboten. Durch Beobachtung der Häufigkeit der Bleikolik, unter Berücksichtigung der Berufsdauer der betreffenden Kranken, konnten wir feststellen, daß die Kolik ungleichmäßig über die ganze Berufsdauer verteilt ist, mit einer kaum wahrnehmbaren Tendenz, während der ersten 2 Jahre aufzutreten (Tabelle 4).

Tabelle 4. *Zeitpunkt des Auftretens der ersten Kolik unter Berücksichtigung der Dauer der Bleieinwirkung.* (Beobachtungen an 45 Bleivergifteten mit Kolikanfällen in der Krankheitsvorgeschichte)

| Jahre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 11 | 15 | 16 | 17 | 20 | 21 | 23 | 25 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Absolute Zahl | 8 | 7 | 4 | 2 | 6 | 4 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Prozentverhältnis | 17,7 | 15,5 | 8,9 | 4,45 | 13,3 | 8,9 | 2,2 | 8,9 | 2,2 | 2,2 | 4,4 | 2,2 | 4,4 | 2,2 | 2,2 |

Wenn wir aber, anstatt wie oben, an Stelle des Maßstabes der durch Berufsdauer bedingten Einwirkung dasjenige der Krankheitsdauer, d. h. der Zeitspanne die den Moment des Erkennens der Krankheit von

dem des ersten Auftretens der Bleikolik trennt, anwenden, dann sind die Ergebnisse ganz andere (Tabelle 5).

Aus der Tabelle ergibt sich, daß im Verlauf der Bleivergiftung die Kolik als Früherscheinung anzusehen ist; 80% fallen in den Zeitraum der ersten 2 Jahre der Krankheit, und hiervon kommen mehr als $^4/_5$ ins erste Jahr. Schließlich ist noch zu bemerken, daß das anteilige Prozentverhältnis auf den Rest der Krankheitsdauer von 2—20 Jahren verteilt, keine nennenswerten Unterschiede aufweist.

Tabelle 5. *Zeitpunkt des Auftretens der ersten Kolik unter Berücksichtigung der Dauer der Bleivergiftungskrankheit.* (45 Bleivergiftete mit Kolikanfällen in der Krankheitsvorgeschichte)

| Jahre | 0—1 | 1—2 | 2—3 | 3—4 | 7—8 | 15—16 | 19—20 | Kolik, erste Krankheitserscheinung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Absolute Zahl | 30 | 6 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 9 |
| Prozentverhältnis | 66,6 | 13,35 | 4,45 | 6,65 | 4,45 | 2,25 | 2,25 | 20 |

So können wir nun, noch viel klarer und eindrucksvoller als vorher bei der Granulobasophilie und Koproporphyrinurie, feststellen, daß die als stark reaktionell anzusprechenden Erscheinungen der Bleikolik zu den Früherscheinungen der Krankheit gehört. *Die Reaktivität des Organismus weist im Verlaufe ihrer Entwicklung in der Frühperiode ein Maximum auf.*

Was übrigens die zeitliche Zuordnung der Bleikolik im dynamischen Ablauf der Krankheit betrifft, ist dies auch die Meinung einiger Kapazitäten auf diesem Gebiet. Diese Tatsache wurde sogar von Tanquerel des Planches vorausgeahnt; Starkenstein hat sie schon apodiktisch behauptet: „Die Kolik bildet in den meisten Fällen eines der ersten offenbaren Symptome der Krankheit." Duvoir schreibt: „Man kann ruhig sagen, daß die ersten klinischen Erscheinungen des Saturnismus in paroxystischen Anfällen bestehen, an deren Spitze die Bleikolik zu setzen ist", usw.

Wir wollen hinzufügen, daß der dynamisch-reaktionelle Charakter der Bleikolik noch stärker auffällt, wenn dieselbe bis in die „Vor-Periode" des Anfalls zurückverfolgt wird. Ihre wesentlichen Züge treten dann durch rasche Bereicherung der Symptomatologie noch deutlicher hervor, und einige Forscher auf diesem Gebiet (Forgacz und Latis, aus Baia Mare) konnten darin genügend zahlreiche deutliche Merkmale finden, um den Begriff „Vor-Kolik" einzuführen.

Wir sind daher der Ansicht, daß zum richtigen Verständnis de Dynamismus der Bleivergiftungskrankheit die Benutzung des Kriterium

„Krankheitsdauer" von sehr erheblicher Bedeutung ist. Dadurch gewinnt die Krankheit vom funktionellen Standpunkt aus ein eindeutiges Aussehen, da durch die Festlegung bestimmter *Beziehungen zwischen Reaktivität und Krankheitsdauer* ein sicherer Leitfaden in die so komplexe Phänomenologie der Krankheit eingeführt wird.

Beziehungen dieser Art wurden in der Medizin — zwar selten — aber doch schon angewandt. Krankheitsprozesse von langer Dauer, mit mannigfaltigen Entwicklungserscheinungen, haben unter diesem Gesichtswinkel eine physio-pathologische Einheit erhalten, die sonst schwer zu erreichen gewesen wäre. So zum Beispiel hat die Entwicklung der Tuberkulose-Forschung einen bedeutsamen Schritt nach vorwärts getan, als durch die Untersuchungen von Pirquets über die reaktionellen Erscheinungen der Tuberkulosekranken auf das Tuberkulin eine durch die Entwicklungsetappen der Krankheit zeitbedingte Wechselbeziehung festgestellt werden konnte.

### 3. Der Entwicklungsprozeß der Bleivergiftung und der Faktor „Zeit"

Die Diskussion der beiden vorhergehenden Kapitel läßt sich in einigen Zeilen zusammenfassen. Sowohl die Untersuchungen zahlreicher Autoren als auch die Daten, die wir unseren Studien verdanken, haben klar erwiesen, daß vom ätiologischen Standpunkt der Saturnismus das Ergebnis eines ganzen Komplexes von Ursachen ist, unter denen das Blei, unter zahlreichen besonderen Bedingungen, die Hauptrolle spielt. Die dabei ausgelösten pathogenen Mechanismen tragen unzweifelhafte Kennzeichen reaktionellen Charakters. Schließlich trägt der reaktionelle Charakter den Stempel einer dynamischen, zeitlich ablaufenden Entwicklung.

Die Bleivergiftung, die sich aus der Verbindung dieser 3 Elemente ergibt, erscheint somit als *polydimensionales Gefüge*, wobei die klinischen Erscheinungen und die Laboratoriumsergebnisse im Lichte der zeitbedingten dynamischen Reaktivität berücksichtigt werden.

Mithin ist der Faktor „Zeit" sowohl in den Erscheinungen der Reaktivität als auch in der Verknüpfung der klinischen Erscheinungen offensichtlich verkörpert. Man kann sogar sagen, daß das spezifische Aussehen der Krankheit selbst vor allem vom Faktor „Zeit" beherrscht wird.

Die Charakteristik des Zusammenwirkens des Giftes, das Fortschreiten der Bleivergiftung sowie jede ihrer einzelnen Phasen unterliegen in gleichem Maße diesem Einfluß. Wir wollen im folgenden die Etappen dieser Entwicklung, so wie sie sich aus unseren Untersuchungen und aus dem Studium zahlreicher Autoren ergeben, kurz schildern; hinsichtlich weiterer Einzelheiten verweisen wir auf eine andere unserer Arbeiten [Dinischiotu (3)].

Ein Teil unseres Studienmaterials besteht aus einer Gruppe von Bleiarbeitern aus einem großen Bleierze verarbeitenden Werk. Die klinische Untersuchung und die Analysen haben nachstehende Diagnosegruppen ergeben:

Saturnismus
Bleivergiftungsverdächtige
Gesteigerte Bleiabsorption
Gesunde

*a)* Jedem Bleivergiftungsprozeß geht eine Periode außerindustrieller „*physiologischer Absorption*" voraus. Dieser Prozeß ist mengenmäßig von geringer Bedeutung; seine dynamischen Toxicitätspotenzen sind nicht bekannt, die Symptomatologie ist gleich Null.

*b)* Die „*industrielle gesteigerte Absorption*" ist von sehr verschiedener Dauer; sie bildet die Fortsetzung der vorigen Periode und kommt während der ganzen Dauer der Berufsarbeit zur ersteren hinzu. Einwirkungen schweren Ausmaßes geben Anlaß zu einem ständigen Näherrücken an die nächste Etappe. Beim Zustand der „gesteigerten Absorption" fehlen im allgemeinen symptomatische Erscheinungen ganz, oder dieselben sind so geringfügig, daß der Untersuchte nicht als krank angesehen werden kann. Doch macht sich unter gewissen Umständen eine Zunahme der Symptome als konstantes Phänomen bemerkbar. Gegenüber den einzelnen Symptomen dieser Etappe verleiht das Auftreten gewisser Syndrome reaktioneller Natur, wie das astheno-vegetative, das dyspeptische oder das rheumatische Syndrom, den klinischen Erscheinungsformen dieser Fälle einen immer mehr pathologischen Anstrich.

*c) Der Zustand der „Verdächtigkeit"*. In manchen Fällen kann die klinische Entwicklung des Saturnismus auf der klinischen Koordinate eine Zone und auf der „Zeit"-Koordinate eine Periode erreichen, wo die charakteristische Struktur zwischen dem Stadium der „gesteigerten Absorption" und dem von „Krankheit" oscilliert. Die Unterscheidungsmerkmale dieses Stadiums sind in der vorher erwähnten Abhandlung (Dinischiotu u. Mitarb.) besprochen.

An dieser Stelle wollen wir — zur Erläuterung — nur einige Daten hinsichtlich der klinischen Zusammensetzung der Symptomatologie der „Krankheitsverdächtigen" anführen. Die Hälfte der Fälle hat eine syndromatische Symptomatologie aufzuweisen. Bei diesen war im Verhältnis von 93% das astheno-vegetative Syndrom anzutreffen. Die Syndrome kommen gewöhnlich vereinzelt vor, und nur eine geringe Anzahl der Fälle weist polysyndromatische Kombinationen auf (22,6% der Fälle).

Bei den Bleivergifteten kommt das astheno-vegetative Syndrom ebenso häufig vor wie im Falle der „Krankheitsverdächtigen", aber

die polysyndromatischen Verbindungen sind bei den ersteren $2^1/_2$mal (76,1%) so zahlreich als bei den „Verdächtigen". Schließlich kennzeichnet die Intensität der Syndrome noch deutlicher den Übergang vom „Krankheitsverdächtigen" zum „Kranken".

Abschließend kann man sagen, daß der Übergang von einem Stadium zum andern durch ein sehr merkliches Anreichern der klinischen Zusammensetzung der Syndrome gekennzeichnet ist; dies bedeutet ein

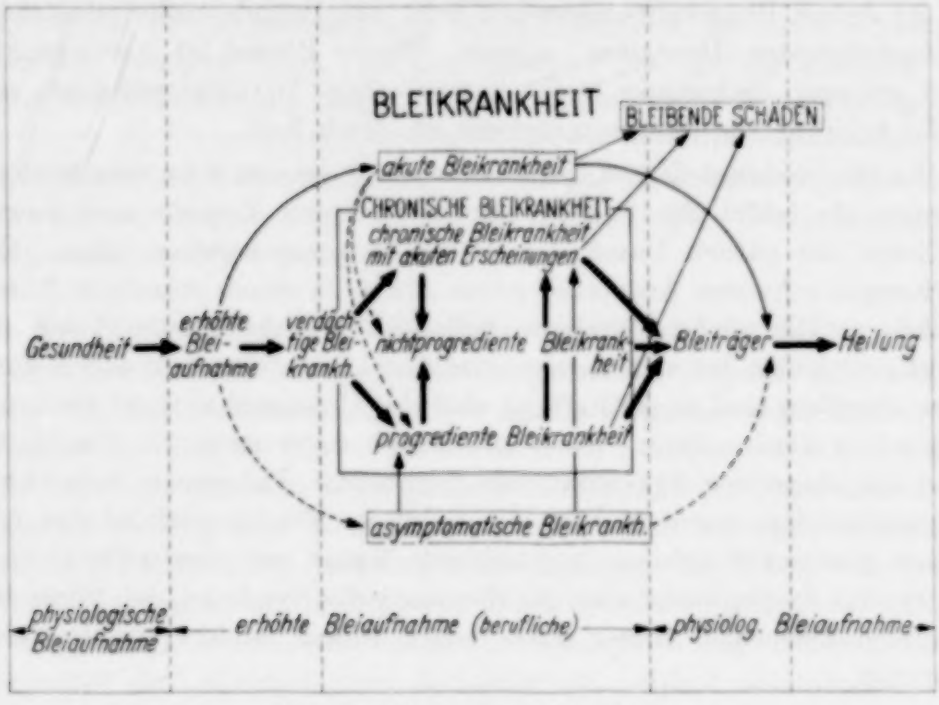


Abb. 1. Schema der Bleikrankheit

Zunehmen der klinischen Erscheinungen reaktionellen Charakters gegenüber dem Gifte.

*d) Das Krankheitsstadium.* Der Zustand des „Krankheitsverdächtigseins" kann oftmals sogar eine prodromale Erscheinung der Erkrankung darstellen. Die Mittel, in diesen Fällen den Unterschied zwischen „Krankheitsverdächtigkeit" und Krankheitsbeginn festzustellen, sind unzureichend. Die klinischen Kennzeichen dieses letzten Zustandes werden im folgenden besprochen werden.

*e) Das „Träger"-Stadium.* Wenn der von der Bleivergiftung Betroffene die Bleieinwirkung unterbricht, wird durch fortgesetzte Ausscheidung eine Entgiftung bewirkt. Wenn die Krankheitserscheinungen sich verringern und nur in vereinzelten Symptomen zum Ausdruck kommen oder ganz aufhören, dann befindet sich der Betroffene während der ganzen Dauer einer das normale Maß überschreitenden Bleiausscheidung im Stadium eines industriellen „Bleiträgers".

*f) Die Heilung.* Als solche gilt das Wiedererlangen des Stadiums der physiologischen Absorption und ist dem Zustand des Gesundseins gleichzusetzen.

Die oben besprochenen Etappen sind in Abb. 1 graphisch zum Ausdruck gebracht.

Auf diesem Schema läßt sich die Entwicklung der „Saturnisierung" in vertikaler Richtung auf der klinischen und ätiologischen Koordinate der Krankheit verfolgen. Die Richtung der Pfeile zeigt den Faktor „Zeit" der dynamischen Entfaltung an.

Somit betont unsere Auffassung über die „Saturnisierung" die Rolle, die dem Faktor „Zeit" bei der Verknüpfung der einzelnen Stadien des Krankheitsprozesses — von Anbeginn bis zu Ende — unzweifelhaft zukommt; wenn die Bedeutung dieser Tatsache nicht richtig erkannt wird, erhält man von der an einem exponierten Arbeitsplatz gewissermaßen zwangsläufigen Entwicklung der Bleivergiftung ein aus zusammenhanglosen Einzelteilen bestehendes, verzerrtes Bild.

Gerade diese zeitbedingte — durch den kumulativen Einfluß des Giftes und der Reaktivität des bleivergifteten Organismus hervorgerufene — *Kontinuität des Verlaufes* ist es eben, die das besondere Kennzeichen des Saturnismus bildet.

Wir halten es für angebracht, hier festzustellen, daß der Krankheitsprozeß nicht ohne weiteres als zwangsläufige Entwicklung verstanden werden darf. Oft bleibt er, als Ergebnis einer verringerten Bleieinwirkung oder einer weniger lebhaften Reaktivität, in einem Zwischenstadium stehen. In anderen Fällen werden die „Zwischen-Etappen" rasch durchlaufen, und der Prozeß setzt sich in der zweifellos pathologischen Zone fest. Die „Latenz-Phasen", die wir in einer anderen Arbeit eingehend behandeln, können bei der Differenzierung eine aktive Rolle spielen.

Die oben erwähnten Etappen wurden von uns „klinische Kategorien" benannt. Der Ausdruck „klinische Kategorie" wurde von uns eingeführt, um die verschiedenen Aspekte der Bedingungen abzugrenzen, die uns auf der ganzen Bahn der Bleierkrankung — von der physiologischen Absorption bis zum eigentlichen Krankheitsstadium — begegnen; ferner auch zwecks Begrenzung der eventuell darauffolgenden Entgiftungsperioden. Den Ausdruck „klinische Erscheinungsform" werden wir nur verwenden, um die unterschiedlichen Erscheinungen der Krankheits-Symptomatologie zu bezeichnen.

Die Kategorie des „Saturnismus" bildet den Mittelpunkt unseres Schemas; seine besonderen Erscheinungsformen müssen jetzt bis ins einzelne analysiert werden. Diese Erscheinungen treten in unseren Untersuchungen, die an einer Zahl von bleivergifteten Arbeitern aus der metallurgischen Bleiindustrie vorgenommen und an weiteren Hunderten in der Klinik für Berufskrankheiten internierten Fällen studiert

wurden, in viel schärfer umrissener Form auf, als in vielen anderen Abhandlungen, die sich mit dem klinischen Bild des bereits offenkundigen Saturnismus befassen.

Die meisten allgemein gehaltenen Arbeiten benützen in dieser Hinsicht die von uns im ersten Teil dieser Arbeit abgelehnte summarische Einteilung, und zwar: akute und chronische Vergiftung (Kors, Holstein, Lazarev, Johnstone, Davies, Kehoe, Starkenstein). Vigdorczik nimmt eine Dreiteilung vor: „Träger", „akute" und „chronische". Andere Autoren vermengen die klinischen Erscheinungsformen mit den visceralen Determinationen (Pinard). Martinovski teilt in klinische, durch die vorherrschende Symptomatologie gekennzeichnete Typen ein. Hazard fügt den beiden oben erwähnten Kategorien auch die Erscheinungsform des latenten Saturnismus, eine zweifellos klinische Erscheinungsform, hinzu. Es ist möglich, daß diese dem entspricht, was Duvoir „alten Saturnismus" benennt.

Eine besondere Art der Klassifizierung stellen die Kategorien des sowjetischen Normativs (1952) dar, welches die Bleivergiftung nach der Schwere des Krankheitszustandes einteilt; dies ist mit Hinsicht auf Prophylaxe und Therapie ein interessanter Standpunkt. Dieser Klassifizierung nähert sich auch die Einteilung von Belknap, der besonders die vom diagnostischen Standpunkt aus unterschiedlichen Merkmale betont.

Das durchforschte Material zeigt bei keiner der benützten Klassifizierungen eine Tendenz integrierender Art, worin die Bleikrankheit als ein einheitlicher, sich fortentwickelnder und physio-pathologisch von einer veränderlichen Reaktivität bedingter Prozeß erscheint.

Die Fälle, die wir auf Grund des uns zur Verfügung stehenden Materials unter diesem Gesichtswinkel studierten, haben uns eine besondere Einteilung nahegelegt. Diese entsprang dem Studium der Symptomatologie und der Veränderungen der Laboratoriumsuntersuchungen während des Krankheitsverlaufs sowie einer besonderen Verwertung der Anamnese. Unsere Fälle können wie folgt eingeteilt werden:

*1. Evolutiver (progredienter) Saturnismus.* Dieser wird vom klinischen Standpunkt aus durch das Auftreten der gewöhnlichen Syndrome der Krankheit gekennzeichnet, die von uns in einer anderen Arbeit [Dinischiotu (4)] sehr eingehend behandelt wurden: astheno-vegetatives, dyspeptisches und rheumatisches Syndrom. Die einzelnen Symptome dieser Syndrome treten im Verlaufe der Krankheitsentwicklung in immer vermehrtem Maße auf und kommen in *leichter*, *mittlerer* und *schwerer* Form zum Ausdruck. Leute, die vom Saturnismus in leichter Form betroffen werden, können manchmal ohne Unterbrechung der Arbeit, durch Behandlung und zeitweiligen Wechsel des Arbeitsplatzes ihre Gesundheit wiedererlangen.

*2. Nichtevolutiver (nichtprogredienter) Saturnismus* wurde bei solchen Leuten angetroffen, die in der Krankheitsvorgeschichte Perioden zweifellos evolutiver Art aufzuweisen hatten.

Das wichtigste Merkmal seiner Symptomatologie ist die Tatsache, daß er *nicht fortschreitet*, wodurch sein klinischer Verlauf einen verhältnismäßig stagnierenden Charakter erhält. Die Symptomatologie kann sehr verschieden sein; manchmal besteht sie nur aus vereinzelten Symptomen, manchmal ist sie mono- oder polysyndromatischer Art; immer aber von geringer Intensität. Sie kann den Charakter eines kleinen Rückstands nach einer Phase evolutiver Vergiftung tragen oder langsam schleichend auftreten.

Beim nichtevolutiven Saturnismus kann das klinische und das Laboratoriumsbild mit demjenigen der „Krankheitsverdächtigen" übereinstimmen; es unterscheidet sich jedoch von letzterem durch die Vorgeschichte, d. h. durch die Position, welche die Erscheinung in dem Krankheitsverlauf einnimmt (der Krankheitsverdächtige hat in der Vorgeschichte keine stoßweisen Anfälle von evolutivem Saturnismus aufzuweisen). Beim nichtevolutiven Saturnismus können wohl kleine positive Schwankungen der Symptomatologie vorkommen (im Zusammenhang mit dem Dazwischenkommen anderer Krankheiten, mit der Interferenz anderer gewerblicher oder nichtgewerblicher Giftwirkungen, mit körperlichen Anstrengungen oder mit zufälligen Steigerungen der Bleiabsorption), doch sind diese stets nur von kurzer Dauer, und rasch erscheint wieder das klinische Bild der horizontalen Linie des Zustandes „scheinbarer Gesundheit". *Diese Kategorie* wird von der großen Mehrheit derjenigen Arbeiter eines Bleiwerkes gebildet, die evolutive stoßweise Anfälle erlitten haben, die Arbeit unterbrachen und in der Folge auf ihren alten Arbeitsplatz zurückgekehrt sind.

Solche Personen können wieder evidente evolutive Schübe erleiden, wenn sie langandauernder gesteigerter Absorption ausgesetzt werden; die Anfälle können auch zufolge Veränderung der Reaktivität des Organismus auftreten.

Die Bleiausscheidungen dieser Kranken können denen der im ausgesprochen pathologischen Stadium befindlichen oder aber denen von Personen „gesteigerter Absorption" gleichen. Die basophile Reaktion und die Koproporphyrinurie können positiv sein, sind aber gewöhnlich nicht von sehr erheblichem Ausmaß, welches — wie wir gesehen haben — eine besonders lebhafte Reaktion verrät.

*3. Asymptomatischer Saturnismus.* Diese Form wurde bei Personen angetroffen, die gewöhnlich der Bleieinwirkung erst seit kurzer Zeit ausgesetzt waren. Sie stellt eine besondere Art sehr lebhafter Reaktionen dar, deren analytische Daten das charakteristische Niveau der Vergiftungserscheinungen erreichen — Erythrocyten mit basophilen Granulationen,

Koproporphyrinurie —, jedoch ohne klinische Anzeichen. Ein unveränderlicher Wesenszug dieser Krankheitsform ist die Beständigkeit großer Bleiausscheidungen im Harn (dies unterscheidet sie vom Stadium der „gesteigerten Absorption" mit zufallsweisen Erhöhungen der Ausscheidung als Folge von gelegentlichen Absorptionssteigerungen).

Der klinische Zustand von *asymptomatischem Saturnismus* kann bei fortgesetzter Absorption des Giftes in die *klinisch symptomatische* Form übergehen. Diese Entwicklung wurde von uns an einer Reihe von Untersuchten beobachtet, die von diesem Zustand zur klinischen Form der Bleivergiftung mit *akuten* Erscheinungsformen übergingen.

Der Asymptomatische kann aber auch „sein Gleichgewicht wiederfinden" und zum Stadium der „gesteigerten Absorption" zurückkehren.

*4. Der Bleivergiftungsverdächtige.* Unserer Auffassung nach gehört diese Kategorie eigentlich gar nicht zur Gruppe des Saturnismus. Dennoch wollen wir sie im folgenden darstellen, schon um die Abstufungen zwischen dieser Kategorie und der mit klinischen Formen des offenbaren Saturnismus hervorzuheben.

Der Krankheitsverdächtige hat in der Vorgeschichte keine Schübe von evolutivem Saturnismus aufzuweisen. Bei ihm kann wohl eine Symptomatologie bestehen — manchmal sogar zu Syndromen vereint —, jedoch ist das Ausmaß weniger intensiv. Die Plumbämie, die Bleiausscheidungen im Harn sowie die hämatologischen Reaktionen bleiben unter dem für die Bleivergiftung charakteristischen Niveau.

Dem äußeren Anschein nach dem nichtevolutiven Saturnismus gleichartig unterscheidet sich der Verdächtige vom eigentlichen Bleivergifteten durch die Anamnese. Wenn seine Symptomatologie wenig ausdrucksvoll ist, so besteht der Unterschied gegenüber dem Stadium der gesteigerten Absorption darin, daß die Analysen höhere und beständigere Bleiwerte aufweisen, die jedoch nur äußerst selten und vorübergehend ein für die Vergiftung charakteristisches Niveau erreichen.

*5. Der akute Saturnismus.* Bei unseren in einem Bleiwerk vorgenommenen Untersuchungen, haben wir beim klinischen Material auch nicht einen einzigen Fall von akutem Saturnismus feststellen können. Dennoch ist es zweifellos, daß diese Form vorkommt. Allerdings kann sie bei Untersuchungen an Ort und Stelle nicht angetroffen werden. Die Schwere des Zustandes bei solchen Fällen bildet Anlaß zu sofortiger Einlieferung in eine Klinik. An dem in unserer Klinik vorkommenden Material haben wir eine Anzahl solcher Fälle beobachten können, die aber alle auf Vergiftung mit Blei-Tetraäthyl zurückzuführen waren.

*6.* Bei unserem ganzen klinischen Material sind wir oftmals Fällen *evolutiven Saturnismus mit akuten Erscheinungen* (besonders Koliken und, wesentlich seltener, Encephalopathien) begegnet: Die reaktionelle Bedeutung dieser akuten klinischen Erscheinungen haben wir in den

vorhergehenden Kapiteln hervorgehoben. Ihr Auftreten kann auf eine Periode progressiver Saturnisierung folgen und durch merkliche Vermehrung der Symptome durch Zusammenfassung der letzteren zu Syndromen und durch Verbindung von Syndromen zum Ausdruck gelangen. Solcherart hebt sich diese klinische Form sehr deutlich von der einigermaßen monotonen Krankheitsbahn ab, kulminiert zumeist in einer Kolik und verlischt dann allmählich in einer wenigstens einige Wochen dauernden Zeitspanne. Auch KEHOE bestätigt diese Tatsache.

Unsere Beobachtungen an zahlreichen Arbeitsplätzen haben uns gezeigt, daß der *evolutive* Saturnismus mit *akuten* Erscheinungen diejenige klinische Form darstellt, in die der *asymptomatische* Saturnismus im progressiven Verlauf einer Entwicklung zumeist übergeht.

Wir haben versucht, im mittleren Teil unseres Schemas den durch die Bleivergiftungskrankheit dargestellten klinischen „Sektor" in der ununterbrochenen allgemeinen Entfaltung des Saturnisierungsprozesses graphisch zum Ausdruck zu bringen. Auf diesem Schema zeigen die mit dicken Linien gezeichneten Pfeile die allgemeine Richtung des verfolgten Prozesses an, während die dünnen Linien die verschiedenen Möglichkeiten des Überganges von einer Form zur anderen bezeichnen, die teils von uns selbst beobachtet wurden, teils aber aus den anamnestischen Angaben der Patienten hervorgingen.

Ein besonderer Raum wurde der Position der *bleibenden* Schäden eingeräumt, die als einfache mögliche Komplikationen einer jeden Form des Saturnismus bezeichnet wurden. Weder die klinischen noch die reaktiv-dynamischen Bilder der bleibenden Schäden sind bisher methodisch studiert worden. Bei dem Material, das uns zur Verfügung stand, war die Zahl der bleibenden Schäden sehr geringfügig.

Die Darstellung unseres klinischen Materials hat den Zweck verfolgt, durch Analysierung der Bleivergiftungsfälle selbst das evolutive, dynamische Bild vieler dieser Fälle zu exemplifizieren und die Aufeinanderfolge dieser Bilder im Rahmen des allgemeinen Saturnisierungsprozesses aufzuzeigen. Wir sind der Ansicht, daß einer auf reaktionell-dynamischer Auffassung beruhenden Auswertung der physiopathologischen Prozesse des Saturnismus nicht nur besondere theoretische Bedeutung zukommt, sondern daß sie auch den Ausgangspunkt für zahlreiche angemessene Maßnahmen prophylaktischer Natur bilden kann. So bieten die von uns beschriebenen klinischen Kategorien also die Möglichkeit, neue physiopathologische Untersuchungen zur Aufklärung der bisher wenig erforschten Prozesse des Saturnismus anzustellen. Solche Studien sind wichtig, um eine genaue diagnostische Einteilung leichter erreichen zu können, und bieten auch die Möglichkeit, zu einer bequemeren Auswahl der notwendigen Vorbeugungsmaßnahmen zu gelangen. Unser Schema schafft auch Vorteile für eine richtige Position hinsichtlich der

Daten, die uns zur Feststellung des Krankheitsausbruches berechtigen. Schließlich wird die Anwendung unserer Klassifizierung — wenn sie auf breiter Ebene erfolgt — die Möglichkeit bieten, ihre Nützlichkeit zu überprüfen, und zwar sowohl theoretisch als auch in der Praxis. Ferner wird sie gegebenenfalls auch bei anderen beruflich bedingten Vergiftungen, die ebenso wie beim Blei zur Gruppe der Vergiftungen durch Schwermetalle gehören, zur Anwendung gelangen können.

## Zusammenfassung

Auf Grund der Untersuchung von mehreren hundert Fällen von Saturnismus, die im Krankenhaus und am Arbeitsplatz selbst vorgenommen wurden, wird eine neue Klassifizierung des beruflich bedingten Saturnismus vorgeschlagen. Die klinischen Formen der Bleikrankheit werden in den allgemeinen Prozeß der beruflich bedingten Saturnisierung eingereiht. Dieser umfaßt zeitbedingt den gesamten reaktionell-dynamischen Prozeß der Erkrankung vom Zustand der „physiologischen Absorption" bis zu dem der „Entgiftung".

Es werden die theoretischen und praktisch prophylaktischen Folgen, die der Klassifizierung der klinischen Kategorien des Saturnismus zu verdanken sind, vor Augen geführt.

## Literatur

Belknap, E. L.: Control of lead poisoning in the workers. Amer. med. Ass. **104**, 205 (1935). — Buchheim, R.: Zit. in F. Flury, Blei. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, S. 1575. Berlin: Springer 1934. — Dauwe: Zit. in F. Flury, Blei. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, Berlin: Springer 1934. — Davies, T. A. L.: Industrial medicine. London: Churchill 1952. — Dinischiotu, G. T., A. M. Georgescu, N. Preda u. I. C. Rădulescu: (1) Valoarea unor teste de laborator in diagnosticul saturnismului industrial. Medicina internă (Bucureşti) **9**, 876 (1957). — Dinischiotu, G. T., u. I. Goldstein: (2) Cercetări asupra pulberilor din secţiile unei uzine metalurgice de plumb. In: Lucrările Ses. Ştiinţifice a Institutului de Igienă R.P.R. 1955. Eigener Verlag, Bucureşti, 1955. — Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu, N. Preda u. A. M. Georgescu: (3) Diagnosticul saturnismului. In: Saturnismul industrial. Editura Medicală, Bucureşti (im Druck). — Dinischiotu, G. T., I. C. Rădulescu, N. Preda, A. M. Georgescu, P. Serban u. C. Ionescu: (4) Studii clinice asupra saturnismului intr-o uzină metalurgică de plumb. In: Saturnismul industrial. Editura Medicală, Bucureşti (im Druck). — Duvoir, M., et L. Pollet: Intoxication par le plomb. In: Encyclopedie Médico-Chirurgicale Medecine du Travail. Intoxications, Bd. II. Techniques Paris: 1955. — Forgacz, I., u. St. Latis: Persönliche Mitteilung. — Gavrilescu, N., L. Danila, H. Davidsohn, A. Waitman u. D. Combiescu: Cercetări asupra expunerii la intoxicatia saturnină intr-o intreprindere metalurgică de plumb. In: Saturnismul industrial. Editura Medicală, Bucureşti (im Druck). — Gilbert, D.: Zit. in F. Flury, Blei. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III. Berlin: Springer 1934. — Harnack, E.: Über die Wirkung des Bleis auf den thierischen Organismus. Naunyn-Schmiedebergs' Arch. exp. Path. Pharmak. **9**, 152 (1878). — Hazard, R.: Pratique medico-chirurgicale, Bd. VIII. Paris:

Doin 1932. — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Johnstone, R. T.: Occupational medicine and industrial hygiene. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1948. — Kehoe, R. T.: Lead. In F. Wampler, The principles and practice of industrial medicine. Baltimore: Williams & Willkins Company 1943. — Kisskalt, W., u. A. Friedmann: Zit. in F. Flury, Blei. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III. Berlin: Springer 1934. — Kors, A.: Berufskrankheiten. Berlin: Technik-Verlag 1952. — Lazarev, N. A.: Substanţele chimice nocive in industrie, Bd. II/1. Übersetzung. Ed. I.D.T., Bucureşti, 1953. — Legge, T., and K. Goadby: Lead absorbtion and lead poisoning. New York: Longmans-Green 1912. — Lundegardh, K.: Klima und Boden. Jena: Gustav Fischer 1925. — Martinkovsky, B.: Zit. in N. A. Lazarev, Substanţele chimice nocive in industrie, Bd. II/1. Übersetzung. Ed. I.D.T., Bucureşti, 1953. — Pinard, M., et N. Mosny: Intoxications. In Roger, Widal Nouveau traité de médicine, Bd. VI. Paris: Masson & Cie. 1925. — Prodan, L., u. G. H. Urseanu: Evoluţia fazică a reactivitaţii organismului in saturnismul cronic profesional. In: Lucrările Ses. Stiinţifice a Institutului de Igienă R.P.R. 1955. Eigener Verlag, Bucuresti 1955. — Seitz, A.: Hygiene in type foundries and experimental antimony poisoning. Auszug in J. industr. Hyg. **11**, 125 (1925). — Spiro, K.: Einige Ergebnisse über Vorkommen und Wirkung der weniger verbreiteten Elemente. Ergebn. Physiol. **24**, 474 (1925). — Starkenstein, E.: Analyse chronischer Vergiftungen. Klin. Wschr. **11**, 1697 (1932). — In Kraus-Brugsch, Spezielle Phatologie und Therapie, Bd. IX. 1/2. Wien: Springer 1923. — Straub, W.: Gift und Krankheit, nach Beobachtungen an experimenteller, chronischer Bleivergiftung. Münch. med. Wschr. **1914**, 61. — Tanquerel des Planches: Traité des maladies du plomb ou saturnines. Paris: Ferrat 1839. — Vigdorcik, N. A.: Prelegeri de boli profesionale, Moscova 1940. Übersetzung. Ed. I.S.R.S., Bucureşti, 1952. — Weller, C. V.: Tolerance in respect of meningo-cerebral manifestations to the acute and subacute lead poisoning. Arch. intern. Med. **39**, 45 (1927).

Prof. Dr. G. T. Dinischiotu,
Universitätsklinik für Berufskrankheiten,
Krankenhaus Colentina, Bukarest (Rumänien), Sos. Stefan cel Mare Nr. 89

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, 17, 148—167 (1959)

Aus der Universitätsklinik für Berufskrankheiten Bukarest
(Direktor: Prof. Dr. G. T. Dinischiotu)

# Hämodynamische Studien in der industriellen Bleikrankheit

Von

G. T. Dinischiotu, I. C. Rădulescu und N. Muică, Bukarest

Mit 3 Textabbildungen

*(Eingegangen am 27. Oktober 1958)*

## Einführung

Die modernen Untersuchungen der Bleikrankheit haben eine besondere Aufmerksamkeit dem Kreislaufapparat geschenkt. Es wurde dadurch ein reiches klinisches und experimentelles Material gesammelt. Die große Mehrzahl der Forscher nimmt Frühzeitigkeit der funktionellen Gefäßstörungen bei der Bleikrankheit an und das Vorkommen anatomischer, irreversibler Schädigungen, wenn die Giftaussetzung intensiv und langdauernd war. Von den wichtigeren diesbezüglichen Untersuchungen führen wir diejenigen Weyrauchs an, welcher durch mikrochemische Methoden zeigte, daß das Blei sich größtenteils in den Capillarendothelien anhäuft. Flury, Lewin, Mayer u. a. fanden in allen Organen Capillarveränderungen — hauptsächlich im venösen Abschnitt — mit Blutungen und aneurysmatischen Erweiterungen. In den Arteriolen und großen Blutgefäßen wurden endarteriitische Veränderungen mit Fetteinlagerungen beschrieben, ebenso wie Schädigungen der anderen — muskulären und elastischen — Schichten, die bis zu Sklerose, Calciumeinlagerungen und Obliterationen führen können. So entsteht das Bild der Bleiarteriosklerose, welche sich pathologisch-anatomisch nicht von der gewöhnlichen Arteriosklerose unterscheiden läßt (Volhard). Als Folge dieser Gefäßveränderungen erscheint die Beeinträchtigung der Durchblutung verschiedener Organe; am stärksten in Mitleidenschaft gezogen sind das Gehirn und die Nieren (Bleiencephalopathie und Bleinierensklerose).

Die Giftwirkung des Bleis wirkt sich aber nicht nur als anatomische Veränderung aus, es erscheinen vielmehr sehr frühzeitig — wie experimentell bewiesen — Gefäßspasmen, hervorgerufen durch direkte Bleiwirkung auf die glatte Muskelfaser sowie auch durch Vermittlung des Sympathicus oder durch Erhöhung der Antwortbereitschaft für druckwirkende Mittel, wie Meyer, Teleky u. a. zeigen konnten. Otf. Müller erwähnt frühauftretende funktionelle Veränderungen der Capillaren, Starkenstein behauptet, daß 70—80% der Bleikranken Capillarspasmen zeigen, und Mylius lenkt die Aufmerksamkeit auf die in der

Bleivergiftung frühauftretenden, funktionellen Gefäßveränderungen der Netzhaut. Zahlreiche klinische Beobachtungen erwähnen gleichfalls in der Symptomatologie der Bleivergiftung: Hautblässe, Raynaud-Phänomene, Migräne, Amaurose, Epilepsie, Angina pectoris, Angina abdominalis, trockenen Brand als Folgen der in verschiedenen Gefäßgebieten gelegenen Spasmen. Auch die Nieren stellen ein sehr empfindliches Reaktivum für die spastische Bleiwirkung dar; Volhard meint, daß die Bleiniere, in ihrem Anfangsstadium den Typus der ischämischen Glomerulonephritis durch Gefäßspasmus darstellt und die so oft im Fachschrifttum erwähnte sekundäre chronische Nephrosklerose zur Folge haben kann. Endlich werden allgemeine vasospastische Momente mit Bluthochdruck, wenigstens während der Bleikolik und im Anfangsstadium der Vergiftung, angegeben (Petroff).

Man kann mit Sicherheit behaupten, daß die Aufmerksamkeit der Forscher auf den Kreislaufapparat in erster Linie durch den Bluthochdruck — an dessen Existenz die älteren Autoren nicht zweifelten — angezogen wurde sowie auch durch die während der Bleivergiftung beobachteten Verbindungen zwischen der Gefäßsklerose und den chronischen Nierenschäden von brightischem Typus. Die hohe Frequenz eines andauernden Bluthochdrucks bei Bleikranken wurde durch vielseitige pathogenetische, sowohl funktionelle als auch anatomische Mechanismen erklärt, die durch direkte Bleiwirkung zustande kommen.

Zahlreiche Autoren (Legge und Goadby; Lewin; Teleky; Vigdortschick) stellen das Vorkommen des Hochdrucks in hohem Prozentsatz bei bleikranken Arbeitern fest und reihen diesen unter die gewöhnlichen Zeichen der Vergiftung ein. Andere Autoren — hauptsächlich aus den letzten 20 Jahren — lehnen das Vorkommen des Hochdrucks in hoher Frequenz bei vergifteten Arbeitern ab (Belknap; Greenfield und Gray; Lasius; Mayer; Tschelsowa) und heben hervor, daß in den späten Stadien der Bleikrankheit sogar oftmals Hypotonie auftritt. Diese klinischen Beobachtungen wurden dadurch verstärkt, daß man experimentell bei chronisch vergifteten Tieren keinen dauernden Hochdruck, sondern nur Hypertoniemomente in speziellen experimentellen Bedingungen erhalten konnte (Cottier, Kunz, Zollinger; Petroff).

Die in den letzten Jahren im rumänischen Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten — an Hand eines reichen Materials aus der Klinik (Dinischiotu, Davidescu, Pilat, Rădulescu, Moscovici), der Bleimetallurgie (Dinischiotu u. a.) und der Akkumulatorenindustrie (Grădină, Postelnicescu) erfolgten Untersuchungen bestätigten die Tatsache, daß — bei den untersuchten Bleikranken — der Hochdruck nicht öfter als bei anderen Arbeitern vorkommt. Es skizziert sich — im Gegenteil — eine Tendenz zu Hypotonie, welche paralel mit der Krankheitsdauer deutlicher wird. In einer dieser Arbeiten (Dinischiotu)

wurden, bei chronisch Bleikranken, folgende Beobachtungen hervorgehoben: das (an den Netzhautgefäßen) lokalisierte „hyperangiokinetische Phänomen", ferner eine, durch die dreifache Histaminreaktion aufdeckbare Capillardyskinesie und anatomische Capillarveränderungen (an der Netzhaut) mit Erhöhung der Permeabilität, welche durch die Landis-Probe nachweisbar ist. Gleichfalls in unserem Institut wurde, in einer anderen Arbeit (Rădulescu), die bei Bleikranken oft gefundene Abnahme des Nierenfiltrats unterstrichen und als ein an der Niere lokalisierter Gefäßspasmus — bei den chronisch Bleikranken —, als ein Teil der allgemeinen Vasoconstriction — bei den Kranken mit Bleikolik — gedeutet. Diese Erscheinungen sind vorübergehend und verschwinden gleichzeitig mit der klinischen Besserung.

Aus der Literatur und aus den von uns erhaltenen Resultaten geht hervor, daß das Blei eine komplexe funktionelle Wirkung auf das Gefäßsystem ausübt, welche sich aber nur vorübergehend und in gewissen Momenten der Entwicklung der Bleikrankheit als Hypertonie ausdrückt. Mit der Feststellung von lokalisierten angiokinetischen Erscheinungen und der Verfolgung des Blutdrucks ist aber bei weitem nicht das Studium aller Wirkungen, die das Blei auf das Gefäßsystem ausüben kann, erschöpft. Der systolische und diastolische Druck sind nur ein entferntes Endresultat des Spiels der vielfältigen morphologischen und funktionellen Faktoren, aus deren Gleichgewicht die momentane Höhe des Blutdrucks hervorgeht. Eine tiefere Analyse dieser Faktoren in der Bleikrankheit könnte also der Frage des Bleihochdrucks eine weit größere Perspektive öffnen.

Die physikalische Methode der Herzvolumenbestimmung ist eine Methode, welche eine Analyse der verschiedenen Kreislaufgrößen gestattet. Wir nahmen an, daß das Studium der Kreislaufgrößen in den verschiedenen Stadien der Vergiftung eine Erleuchtung der Fragen über die toxische Wirkung des Bleis auf den Kreislaufapparat bringen könnte. Im Falle eines Bleihochdrucks kann die Analyse der Kreislaufgrößen den Typus des Hochdrucks charakterisieren und in den Fällen, in denen keine Veränderungen des Blutdrucks vorkommen, kann sie zeigen, ob sich unter normalen Blutdruckwerten nicht charakteristische Veränderungen gewisser Kreislaufgrößen verbergen. Die Feststellung derartiger Veränderungen könnte endlich ein neues Licht auf die pathogenetischen Mechanismen der zirkulatorischen Symptomatologie der Bleikrankheit werfen.

## Methode

Es wurde die physikalische Methode der Herzvolumenbestimmung O. Franks und seiner Schule (Broemser; Ranke; Wezler; Böger; Wetterer; Stollreiter; Delius usw.) verwendet. Es wurden die Formeln und normalen Werte von Wezler und Böger gebraucht und folgende Kreislaufgrößen bestimmt: Herz-

frequenz ($Fr$), systolischer Druck ($p_s$), diastolischer Blutdruck ($p_d$), mittlerer Blutdruck ($p_m$), Schlagvolumen ($V$), Minutenvolumen ($M$), Pulswellengeschwindigkeit ($c$), elastischer Widerstand des Windkessels ($E'$), peripherer Gesamtwiderstand ($W$), Dämpfungsfaktor ($E'/W$), Austreibungszeit ($ATZ$), Herzarbeit ($H_A$) und Herzleistung ($H_L$).

Die normalen Werte nach Wezler-Böger sind:

| | | | |
|---|---|---|---|
| $Fr$ | 72/1′ | $W$ | = 1800 (1200—2400) dyn · sec/cm$^5$ |
| $p_m$ | = 100 mg Hg | $E'/W$ | = 1 |
| $V$ | = 66 cm$^3$ | $ATZ$ | = 0,25—0,30 sec |
| $M$ | = 4,5 Liter | $H_A$ | = $8{,}5 \cdot 10^6$ erg |
| $C$ | = 500—800 cm/sec | $H_L$ | = $10 \cdot 10^6$ erg/sec |
| $E'$ | = 1800 (1200—2400) dyn/cm$^5$ | | |

## Krankengut

Das untersuchte Krankengut besteht aus 20 Fällen mit chronischer Bleikrankheit, 12 Fällen mit Bleikolik, die während dieser und früh nach Beendigung der Kolik testiert wurden, und aus 7 nach langem Intervall vom Ende der Kolik geprüften Fällen. Die Diagnose wurde durch das synthetische Zusammenfügen der klinischen Symptome, der Laboratorium- und Umweltdaten, nach der in unserer Klinik üblichen Methode gestellt. In allen Fällen wurde auch der Kältetest, nach der von Hines und Brown beschriebenen Technik ausgeführt.

Die Kranken wurden in basalen Bedingungen untersucht, morgens auf nüchternem Magen, nach 1 Std Ruhelage im Prüfraum. Die erste Registrierung wurde am Anfang der Aufnahme in die Klinik ausgeführt und sodann mehrmals während dieser. Einige neu in Dienst getretene Arbeiter einer Akkumulatorenfabrik wurden vor dem Beginn der Bleiaussetzung und mehrmals nachher, im Laufe der Bleierkrankung untersucht, um die Kreislaufgrößen besser in direkter Verbindung mit der Dauer der Giftwirkung und dem Erkrankungsmoment verfolgen zu können.

Es wurden 200 Registrierungen ausgeführt.

Vom Standpunkt des Alters war unser Krankengut einigermaßen homogen, so daß wir die Werte ohne Alterskorrektion gebrauchen konnten. In den folgenden Tabellen findet man, neben dem Alter und der Krankheitsdauer, die wichtigsten Kreislaufgrößen der untersuchten Patienten.

## Ergebnisse

I. Die Werte der in erster Untersuchung chronischer Bleikranker erhaltenen Kreislaufgrößen finden sich in Tabelle 1.

Was den Blutdruck anbetrifft, stellt man fest, daß nur bei 2 Kranken ein Hochdruck vorkommt, und zwar bei von uns aus anamnestischen Gründen, als Hochdruckkrankheit im neurogenen Stadium betrachteten Fällen (Nr. 17 und 35). [Ein dritter Kranker (Fall 22), gleichfalls mit Hochdruckkrankheit im neurogenen Stadium, wurde im Augenblick der Untersuchung mit normalen Blutdruckwerten gefunden.] Bei den anderen Kranken nähern sich die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der unteren normalen Schwankungsgrenze, und bei einigen beobachtet man sogar eine ausgesprochenere Tendenz zu Hypotonie.

Die Pulsfrequenz befindet sich auch innerhalb normaler Werte, nur 3 Kranke zeigen einen Rhythmus unter 65/1 min als bradykardische Tendenz.

Tabelle 1. *Die Kreislaufgrößen*

| Nr. | Fall-Nr. | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg | | | *Fr* | Schlagvolumen *Vs cc* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_s$ | $p_m$ | $p_d$ | | |
| 1 | Fall 1, A. A. | 29 | 2 Jahre | 130 | 101,5 | 80 | 74 | 49,7 |
| 2 | Fall 9, T. J. | 30 | 1 Monat | 120 | 91,5 | 70 | 78 | 91 |
| 3 | Fall 12, C. I. | 32 | 3 Monate | 135 | 106,5 | 85 | 77 | 71 |
| 4 | Fall 14, C. G. | 32 | 2 Monate | 130 | 101,5 | 80 | 77 | 60,2 |
| 5 | Fall 17, C. V. | 43 | 3 Monate | 150 | 118 | 95 | 70 | 77 |
| 6 | Fall 22, M. V. | 37 | 12 Jahre | 130 | 101,5 | 80 | 63 | 44,6 |
| 7 | Fall 23, L. V. | 42 | 6 Jahre | 130 | 101,5 | 80 | 68 | 74,5 |
| 8 | Fall 24, N. N. | 42 | 2 Jahre | 110 | 87,2 | 70 | 79 | 51 |
| 9 | Fall 25, S. C. | 38 | 6 Monate | 110 | 87,2 | 70 | 89 | 64 |
| 10 | Fall 26, M. P. | 48 | 3 Monate | 120 | 100 | 85 | 68 | 61,5 |
| 11 | Fall 27, M. V. | 37 | 1 Monat | 130 | 98,6 | 75 | 65 | 75 |
| 12 | Fall 28, V. N. | 45 | $2^1/_2$ Jahre | 110 | 87,2 | 70 | 74 | 73 |
| 13 | Fall 33, S. A. | 29 | 3 Monate | 120 | 91,5 | 70 | 66 | 85,8 |
| 14 | Fall 35, G. N. | 46 | $2^1/_2$ Jahre | 175 | 123,7 | 85 | 78 | 101,5 |
| 15 | Fall 37, R. M. | 28 | 4 Monate | 115 | 89 | 70 | 78 | 47,8 |
| 16 | Fall 38, G. A. | 47 | $2^1/_2$ Jahre | 102,5 | 78,2 | 60 | 69 | 76,2 |
| 17 | Fall 39, D. N. | 27 | 1 Monat | 110 | 81,5 | 60 | 60 | 77,2 |
| 18 | Fall 40, T. N. | 42 | 5 Monate | 100 | 77 | 60 | 67 | 82,3 |
| 19 | Fall 25 b, S. C. | 39 | 10 Monate | 135 | 97,9 | 70 | 63 | 88 |
| 20 | Fall 45, D. M. | 34 | 3 Jahre | 115 | 89 | 70 | 62 | 44,3 |

Die Werte des Schlag- und Minutenvolumens befinden sich auf einer ziemlich großen Schwankungsbreite: die Hälfte der Kranken besitzt ein Schlagvolumen über 70 $cm^3$, welches nur in 2 Fällen 90 $cm^3$ übertrifft; Zahlen unter 50 $cm^3$ finden sich nur in 3 Fällen. Auch das Minutenvolumen befindet sich in einer Hälfte der Fälle über dem normalen Mittelwert, und nur in 2 Fällen beträgt es weniger als 3 Liter.

Der elastische Widerstand befand sich in 11 unserer Fälle über dem normalen Mittelwert (1800 dyn/$cm^5$), unter denen 3 größere Werte als die obere normale Grenze (2400 dyn/$cm^5$) zu finden sind. Es ist zu beobachten, daß zwei von den Kranken mit Hypertoniekrankheit in neurogenem Stadium (Fall 22 und 35) einen elastischen Widerstand über dem normalen Mittelwert besitzen, bei einem von ihnen übertrifft er sogar die obere normale Grenze. Die größte Versteifung des Windkessels begegneten wir in einem Fall schwerer chronischer Bleikrankheit, bei welchem der Wert des $E'$ 4189 dyn/$cm^5$ betrug (Fall 45). Man beobachtet gleichfalls, daß bei einem großen Teil der Fälle mit erhöhtem elastischem Widerstand auch der periphere Gesamtwiderstand sich über dem normalen Mittelwert befindet. Da im allgemeinen die Kranken jungen Alters sind, lassen uns diese Beobachtungen annehmen, daß die Abweichungen des elastischen Widerstandes nicht anatomisch, sondern durch Tonusveränderungen der Windkesselwände hervorgerufen sind.

Die Geschwindigkeit der Pulswelle folgt im allgemeinen der Veränderung des elastischen Widerstandes; höhere Werte als 800 cm/sec fanden wir bei 6 von unseren 20 Fällen.

*in der chronischen Bleikrankheit*

| Minuten-volumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E'$ dyn/cm$^5$ | $W$ dyn · sec/cm$^5$ | $E'/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ $10^5$ erg | $H_L$ $10^5$ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3,68 | 671 | 2683 | 2282 | 1,17 | 0,279 | 7,2 | 8,6 |
| 7,12 | 575 | 1474 | 2762 | 0,53 | 0,280 | 11,9 | 15,5 |
| 5,47 | 750 | 1890 | 1610 | 1,17 | 0,252 | 10,8 | 13,8 |
| 4,63 | 830 | 2213 | 1806 | 1,22 | 0,248 | 8,7 | 11,2 |
| 5,39 | 808 | 1888 | 1820 | 1,03 | 0,262 | 12,9 | 15 |
| 2,81 | 836 | 2991 | 2984 | 0,94 | 0,273 | 6,7 | 7,1 |
| 5,06 | 657 | 1790 | 1654 | 1,08 | 0,28 | 10,8 | 12,2 |
| 4,03 | 733 | 2089 | 1815 | 1,15 | 0,256 | 6,3 | 8,4 |
| 5,65 | 591 | 1680 | 1445 | 1,16 | 0,264 | 7,9 | 11,7 |
| 4,18 | 707 | 1517 | 1955 | 0,77 | 0,270 | 8,8 | 9,9 |
| 4,89 | 818 | 1951 | 1690 | 1,15 | 0,281 | 10,6 | 11,5 |
| 5,4 | 608 | 1432 | 1315 | 1,09 | 0,296 | 9,1 | 11,2 |
| 5,66 | 583 | 1555 | 1341 | 1,15 | 0,272 | 11,2 | 12,3 |
| 7,92 | 1021 | 2366 | 1308 | 1,8 | 0,259 | 17,9 | 23,3 |
| 3,73 | 657 | 2452 | 2009 | 1,21 | 0,272 | 6 | 7,8 |
| 5,26 | 639 | 1487 | 1240 | 1,2 | 0,259 | 8,48 | 7,8 |
| 4,63 | 564 | 1740 | 1478 | 1,18 | 0,292 | 8,9 | 8,9 |
| 5,51 | 569 | 1296 | 1128 | 1,12 | 0,249 | 9 | 10 |
| 5,54 | 707 | 1978 | 1478 | 1,34 | 0,275 | 12,3 | 12,4 |
| 2,76 | 870 | 4189 | 2671 | 1,56 | 0,296 | 5,6 | 5,7 |

Der periphere Gesamtwiderstand, hauptsächlich in der chronischen Bleivergiftung als verändert angenommen, lag bei 8 unserer Kranken über 1800 dyn. sec/cm$^5$, aber Werte über der oberen normalen Grenze begegneten wir nur in 3 Fällen. Zwei von diesen (Fall 9 und 45) litten an einem schweren Schub chronischer Bleikrankheit mit ausgesprochener schmerzhafter abdomineller Symptomatologie, von uns als „Vorkolik" angesehen. Während der Krankheitsentwicklung verfolgt, stellte sich heraus, daß die hämodynamische Einstellung der ersten Feststellung — welche sich durch ein hohes $W$ charakterisiert — schnell verschwindet und einer Kreislaufregelung mit normalen Werten des Gesamtwiderstandes Platz macht. Als Beispiel geben wir die Entwicklung der hämodynamischen Werte des Falles 9 im Laufe von 3 Testierungen wieder (Tabelle 2).

Der dritte Fall (Nr. 22) mit einem stark erhöhten Gesamtwiderstand illustriert einen doppelten pathogenetischen Mechanismus — durch Widerstand und Elastizitätserhöhung — bei einem Kranken mit Hypertoniekrankheit im schwankenden Stadium (der Blutdruck wurde, wie schon erwähnt, bei der Testierung normal gefunden).

Der Quotient $E'/W$ deutet die Reaktionsfähigkeit des elastischen und peripheren Widerstandes an und wurde $> 1$ nur in zwei unserer Fälle gefunden, unter denen einer mit schwerer chronischer Bleikrankheit (Fall 9). Die Dauer der Austreibungszeit wurde bei allen Kranken normal gefunden; die Herzarbeit und Herzleistung zeigten leicht von der Norm erhöhte Werte, als Folge des bei einem großen Teil der Kranken etwas höheren Schlagvolumens.

Tabelle 2. *Die Entwicklung der Kreislaufgrößen in einem Fall schwerer chronischer Bleikrankheit*

| Nr. | Fall-Nr. | Datum | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg $p_s$ | R. R. mm Hg $p_m$ | R. R. mm Hg $p_d$ | $Fr$ | Schlagvolumen $V_s$ cm³ | Minutenvolumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E'$ dyn/cm° | $W$ dyn-sec/cm⁵ | $E'/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ $10^6$ erg | $H_L$ $10^6$ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Fall 9, T. J. | 13.10.53 | 30 | 1 Monat | 120 | 91,5 | 70 | 78 | 91 | 7,12 | 575 | 1474 | 2762 | 0,53 | 0,280 | 11,9 | 15,5 |
| 2 | | 20.10.53 | | | 120 | 91,5 | 70 | 67 | 90,9 | 6,03 | 600 | 1460 | 1257 | 1,16 | 0,281 | 11,8 | 13,1 |
| 3 | | 28.10.53 | | | 120 | 97,2 | 80 | 67 | 67,7 | 4,55 | 613 | 1563 | 1870 | 0,83 | 0,299 | 9,3 | 10,4 |

Wenn man alle Kreislaufgrößen im allgemeinen übersieht, kann man folgern, daß die Bleikrankheit, während eines mittelschweren Schubes, keine ungewöhnlich hohe Belastung dem Kreislauf auferlegt. Nur das Schlag- und Minutenvolumen sowie auch der elastische Widerstand zeigen etwas über dem normalen Mittelwert gelegene Zahlen.

Die Fälle 22 und 35 mit Hypertoniekrankheit im labilen Stadium weisen in ihren Zirkulations-

Tabelle 3. *Die Mittelwerte der hämodynamischen Größen in der Bleikrankheit*

| Hämodynamische Größe | Chronische Bleikrankheit (20 Fälle) | Bleikolik | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Während der Kolik (12 Fälle) | Früh nach der Kolik (12 Fälle) | Spät nach der Kolik (7 Fälle) |
| I | II | III | IV | V |
| $P_m$ | 95,5 | 107,5 | 82,26 | 89,82 |
| $Fr$ | 71,25 | 70,6 | 71 | 68,6 |
| $V_s$ | 69,8 | 50,4 | 62,8 | 64,1 |
| $M$ | 4,96 | 3,5 | 4,42 | 4,32 |
| $e$ | 709,75 | 815 | 634 | 703 |
| $E'$ | 2033 | 2717,6 | 1861 | 2300 |
| $W$ | 1788 | 2951 | 1617 | 1885 |
| $E'/W$ | 1,15 | 0,95 | 1,23 | 1,29 |
| ATZ | 0,271 | 0,268 | 0,264 | 0,274 |
| $H_A$ | 9,56 | 7,72 | 7,31 | 8,13 |
| $H_L$ | 11,32 | 9,03 | 8,63 | 9,21 |

mechanismen die gewöhnlichen Zeichen ihrer Grundkrankheit auf, so daß wir sie nicht mit der Vergiftung in kausale Verbindung bringen können. Die anderen 2 Fälle mit schwerer Bleikrankheit ohne akute Erscheinungen (Fall 9 und 45) zeigen einen interessanteren hämodynamischen Mechanismus, gekennzeichnet durch Erhöhung des Gesamtwiderstandes aber ohne Einfluß auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck. Im Fall 45 erscheint auch der elastische Widerstand als sehr erhöht, während er im Fall 9 nahe der unteren Grenze der Norm liegt. Bei letzterem ist das Schlagvolumen gegenüber dem gleichfalls erhöhten peripheren Gesamtwiderstand ungewöhnlich stark erhöht, Bedingung für eine unökonomische Arbeitsweise des Herzens. Diese Veränderungen heben reflexe Regulationsstörungen der Kreislauffaktoren, wahrscheinlich als Ausdruck eines veränderten

vegetativen Tonus (WEZLER) hervor. Wir denken, daß bei diesen Fällen die Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes, die dem Blei zuschreibbare Anfangsveränderung ist, an welche wir aber die Antworten der anderen Kreislauffaktoren nicht im üblichen Ausmaß feststellen können.

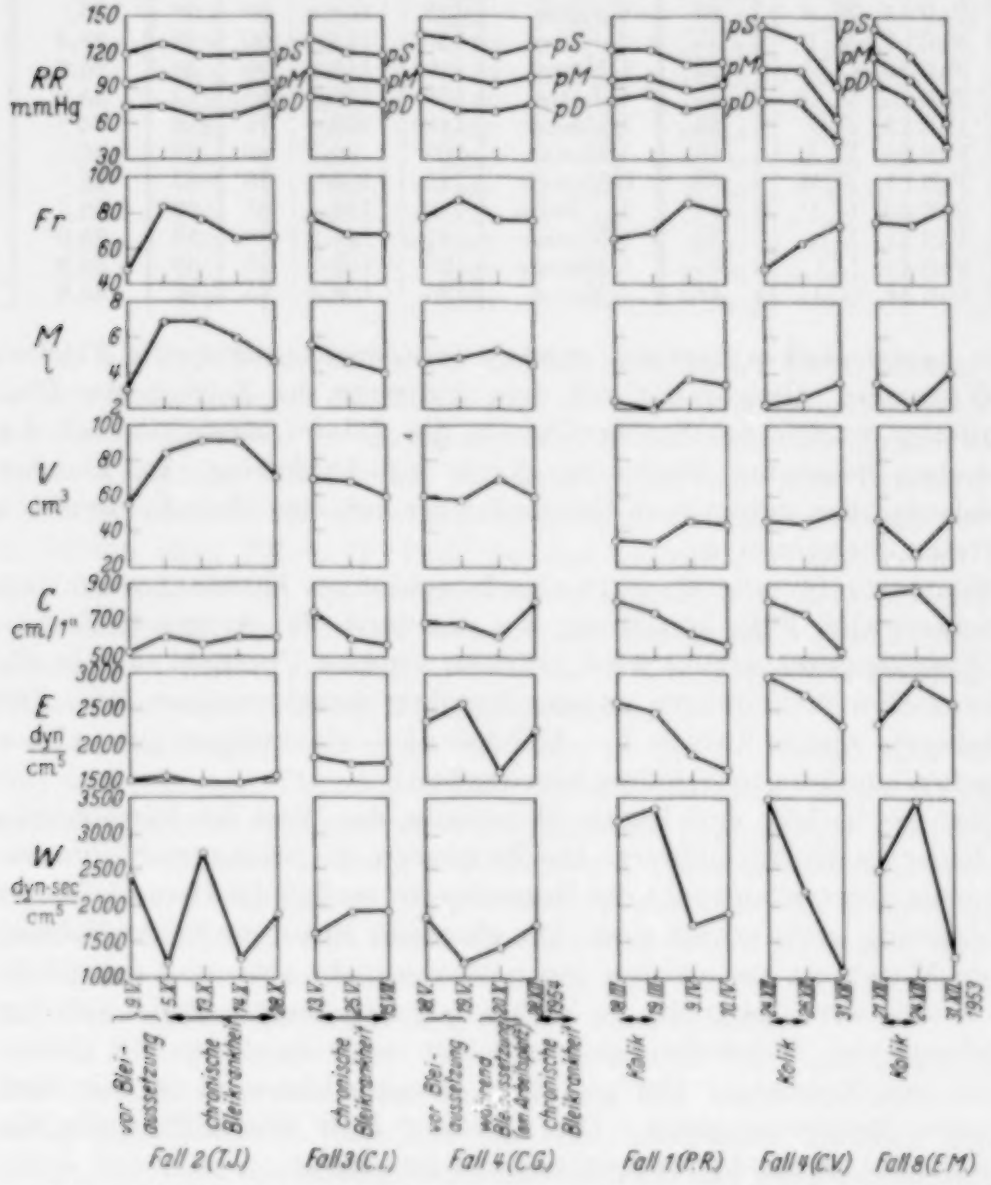


Abb. 1. Drei Fälle chronischer Bleikrankheit

Abb. 2. Drei Bleikolikfälle während und kurz nach der Kolik gemessen

Die Abb. 1 zeigt die Entwicklung der Kreislaufgrößen bei einigen Fällen chronischer Bleikrankheit, die während der Klinikaufnahme bis zur Besserung verfolgt wurden. Zwei von ihnen sind besonders interessant, da auch vor dem Anfang der Bleiaussetzung Registrierungen gemacht wurden. Bei *allen* Fällen beobachtet man nicht nur das *Fehlen*

Tabelle 4. *Die Kreislaufgrößen*

| Nr. | Fall.-Nr. | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg | | | *Fr* | Schlagvolumen $V_s$ cm³ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $P_s$ | $P_m$ | $P_d$ | | |
| 1 | Fall 3, P. L. | 33 | 3 Monate | 130 | 107,2 | 90 | 68 | 39 |
| 2 | Fall 5, M. F. | 29 | 2 Jahre | 132 | 108 | 90 | 78 | 44 |
| 3 | Fall 7, N. P. | 33 | 2 Jahre | 130 | 113 | 100 | 90 | 16,6 |
| 4 | Fall 10, C. V. | 29 | 1 Monat | 150 | 115,8 | 90 | 51 | 52,5 |
| 5 | Fall 15, B. G. | 35 | 4 Jahre | 135 | 106,5 | 85 | 72 | 56 |
| 6 | Fall 19, J. C. | 26 | 1 Monat | 140 | 103 | 75 | 100 | 74 |
| 7 | Fall 20, B. A. | 48 | 1 Monat | 105 | 90,7 | 80 | 72 | 45 |
| 8 | Fall 21, E. M. | 46 | 6 Monate | 125 | 105 | 90 | 77 | 32 |
| 9 | Fall 30, G. P. | 45 | $1^1/_2$ Jahre | 162 | 118 | 85 | 62 | 58 |
| 10 | Fall 41, I. D. | 30 | 8 Monate | 147,5 | 114,7 | 90 | 52 | 75,6 |
| 11 | Fall 42, L. I. | 30 | 6 Monate | 130 | 101,5 | 90 | 69 | 55,8 |
| 12 | Fall 44, G. G. | 41 | 1 Monat | 135 | 108,5 | 85 | 56 | 55,6 |

*einer hypertonischen Reaktion*, sondern *im Gegenteil* sogar eine *Tendenz zu Hypotonie*. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Zeichen der Bleivergiftung wächst das Schlagvolumen, um sodann, zusammen mit der klinischen Besserung, wieder zur Norm zurückzukehren. Die anderen Kreislaufgrößen weisen auch Schwankungen auf, aber ohne die normalen Werte zu überschreiten.

Wenn wir für alle bis jetzt einzeln studierten Kreislaufgrößen den Mittelwert aller Fälle berechnen, was uns durch die genügende Einheit des Krankengutes erlaubt wird, erhalten wir eine Übersicht, welche die funktionellen Bedingungen unserer Kranken charakterisieren läßt. Die Mittelwerte sind in Tabelle 3 — Kolonne II — eingetragen, aus welcher die schon umrissenen Schlüsse hervorgehen.

Man beobachtet eine leichte Hypotonie, der Wert des Mitteldrucks ist kleiner als der Normalwert. Die Mittelwerte des Schlag- und Minutenvolumens übertreffen leicht die Normalwerte, so daß die Herzarbeit und Herzleistung leicht erhöht sind. Die elastische Resistenz ist der Faktor, dessen Mittelwert am meisten den mittleren nicht aber auch den höchsten Normalwert übertrifft. In Verbindung mit dieser ,befindet sich der Mittelwert der Pulswellengeschwindigkeit auch nahe an der oberen Grenze des Normalen. Der periphere Gesamtwiderstand ist fast dem normalen Mittelwert gleich. Der Quotient $E'/W$ übertrifft wenig die Einheit. Die Dauer der Austreibungszeit ist normal.

Aus der Untersuchung unseres Krankenmaterials kann gefolgert werden, daß die chronische Bleikrankheit sich durch ein praktisch normales hämodynamisches Betragen auszeichnet, keine der physikalischen Größen unterscheidet sich als speziell in Mitleidenschaft gezogen und bestimmt keine regelnde Anpassungen. In den Fällen mit schwer fortschreitender Bleikrankheit („Vorkolik") zeigt der periphere Widerstand eine vorübergehende Erhöhungstendenz, welche mit der klinischen Besserung verschwindet.

*während der Bleikolik*

| Minutenvolumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E$ dyn/cm³ | $W$ dyn · sec/cm⁵ | $E/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ $10^6$ erg | $H_L$ $10^6$ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2,7 | 854,5 | 2684 | 3247 | 0,82 | 0,245 | 6,1 | 6,9 |
| 3,5 | 758 | 2421 | 2532 | 0,95 | 0,253 | 6,9 | 9 |
| 1,48 | 818 | 4817 | 6153 | 0,78 | 0,192 | 2,67 | 4 |
| 2,67 | 833 | 3058 | 3584 | 0,85 | 0,326 | 8,65 | 1,35 |
| 4,04 | 773,5 | 2395 | 2180 | 1,09 | 0,291 | 8,5 | 10,2 |
| 7,4 | 685 | 2350 | 1630 | 1,44 | 0,248 | 10,9 | 18,1 |
| 3,24 | 631 | 1484 | 2297 | 0,64 | 0,230 | 5,8 | 6,9 |
| 2,44 | 902 | 2942 | 3526 | 0,84 | 0,235 | 4,8 | 6,15 |
| 3,58 | 1175 | 3560 | 2777 | 1,26 | 0,273 | 9,7 | 10 |
| 3,93 | 753 | 2029 | 2408 | 0,84 | 0,297 | 12,3 | 10,6 |
| 3,88 | 707 | 2471 | 2244 | 1,1 | 0,273 | 8 | 9,3 |
| 3,11 | 889 | 2400 | 2834 | 0,85 | 0,289? | 8,4 | 7,8 |

II. Aus dem Studium unserer 12 Fälle chronischer Bleikrankheit mit akuten Erscheinungen (Bleikolik) geht ein ganz verschiedenes Verhalten der Kreislaufgrößen, im Vergleich mit den beschriebenen einfach chronisch evolutiven Phasen der Erkrankung hervor. Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in nahezu allen Fällen (10 Fälle für den systolischen und 11 für den diastolischen Druck) die entsprechenden normalen Mittelwerte (Bordley) übertrifft; die Überschreitungen des diastolischen Drucks sind im allgemeinen höher. Größere Werte als 145 mm Hg des systolischen Drucks wurden von uns in 3 Fällen gefunden.

Die Pulsfrequenz ist unter 65/1 min in einem Drittel und unter 60/1 min in einem Viertel der Fälle gefunden worden. Die 2 Kranken mit Tachykardie entsprechen beide speziellen Bedingungen: Bei Fall 7 war die Pulsbeschleunigung der Ausdruck eines Herzleidens an der Schwelle der Dekompensation, und Fall 19 war eine sehr leichte, kurzdauernde Bleikolik. Aus dieser Beobachtung ist zu schließen, daß im Bleikolikmoment des Krankheitsverlaufs eine bradykardische Tendenz bei einem großen Teil der Fälle gefunden werden kann.

Das Schlagvolumen hatte Werte unter 50 cm³ bei 5 und Werte über dem normalen Mittelwert bei nur 2 Fällen, den Wert von 70 cm³ bloß wenig überschreitend. Die mit der bradykardischen Tendenz gleichzeitige Abnahme des Schlagvolumens erniedrigt das Minutenvolumen in entsprechendem Verhältnis. Der im allgemeinen niedrige Wert dieser Faktoren, in Verbindung mit der beobachteten Erhöhung des Mitteldrucks, erhält die Herzarbeit und Herzleistung in der Nähe der Norm, mit größerem Vorkommen der kleinen Zahlen.

Der periphere Gesamtwiderstand wurde nur in einem Fall innerhalb der Normalbreite gefunden, und zwar beim obenerwähnten Kranken, der während einer sehr leichten Kolik testiert wurde (Fall 19). Bei allen anderen 11 Kranken übertraf dieser wichtige hämodynamische Faktor

den normalen Mittelwert (1800 dyn · sec/cm$^5$), bei 8 von ihnen übertraf er den höchsten Normalwert von 2400 dyn · sec/cm$^5$, bei 3, den Wert von 3000 dyn · sec/cm$^5$ und bei einem Fall (Nr. 7) den von 6000 dyn · sec/cm$^5$.

Der elastische Widerstand übertrifft gleichfalls in nahezu allen Fällen 2000 dyn/cm$^5$, nur in einem einzigen Fall nähert sein Wert sich der unteren Grenze des Normalen (Fall 20), beim Kranken, dessen diastolischer und systolischer Blutdruck unter dem Mittelwert seines Alters lagen. Das ungewöhnliche Betragen der Windkesselwände ist wahrscheinlich für die Erniedrigung des Blutdrucks bei diesem Fall verantwortlich, und die Pulswellengeschwindigkeit, mit dem kleinsten Wert aus der ganzen Reihe von Kranken, ist gleichfalls wahrscheinlich mit derselben Regulationsstörung des Kreislaufs verbunden. Dieser Kranke zeigte auch außer dem Kreislaufsystem Zeichen einer vegetativen Fehlregelung.

Die Erhöhung des elastischen Widerstandes erreicht bei den Fällen in Bleikolik nicht die hohen Werte des peripheren Gesamtwiderstandes. Bei einem Kranken in heftiger Kolik ist der Wert des $E'$ entschieden größer als der des $W$ (Fall 30), ebenfalls bei einem anderen in leichter Kolik (Fall 19).

Als Folge des Verhaltens des elastischen Widerstandes ist die Pulswellengeschwindigkeit auch entsprechend erhöht.

Der Quotient $E'/W$ ist in der Mehrzahl der Fälle durch das Vorwiegen des peripheren über dem elastischen Widerstand erniedrigt.

Das so einheitliche Betragen des peripheren Gesamtwiderstandes während der Bleikolik, im Vergleich mit den anderen nur wenig beeinträchtigten hämodynamischen Faktoren, berechtigt uns, seine hohen Werte als für diese pathologische Bedingung charakteristisch anzusehen. Es erscheint uns als wahrscheinlich, daß der erhöhte periphere Gesamtwiderstand derjenige Faktor sei, dessen Abweichen von der Norm einen besonderen Typus der Kreislaufregulierung aufdrängt.

Die Dauer der Austreibungszeit war normal bei 10 aus der Gesamtzahl von 12 Kranken. Bei Fall 10 ist sie verlängert, wahrscheinlich durch die ungewöhnliche Anstrengung des Myokards, um einen peripheren und elastischen Widerstand von über 3000 Einheiten zu überwinden. Derselbe Kranke zeigte auch eine Entlastungsbradykardie ($Fr = 51/1$ min) und eine Abnahme des Schlagvolumens. Der Fall 7, bei dem die Austreibungszeit auf 0,192 sec gesunken ist, verdient endlich größere Aufmerksamkeit (Tabelle 5). Unter den ungünstigen Bedingungen eines peripheren Gesamtwiderstandes von 6153 dyn · sec/cm$^5$ und eines elastischen Widerstandes von 4817 dyn/cm$^5$, erscheint das Herz schwer belastet. Das Schlagvolumen befindet sich unter 20 cm$^3$, und der tachykardische Kompensationsversuch ($Fr = 90/1$ min) bringt den Wert des

Minutenvolumens auf nur nahezu 1,5 Liter, gleichzeitig mit einer Amputierung des systolischen Drucks, der nur 130 mm Hg, neben einem diastolischen von 100 mm Hg, erreicht. Als ein anderes Zeichen dieser Kontraktionsinsuffizienz des Myokards erscheint eine Verkürzung der Austreibungszeit; folglich kann die Kammer nur für kurze Zeit den Aortendruck überwinden und sich wahrscheinlich unvollständig entleeren. Gewiß, daß außer diesem schlecht ausgeglichenen peripheren hyperkinetischen Phänomen auch metabolische Myokardschäden durch Blei sowie auch die Abnahme der Coronardurchblutung (Sturz des Schlagvolumens; Coronarspasmus durch Blei) am Erscheinen dieser Zirkulationsbedingungen mit bevorstehender Herzinsuffizienz, bei einem jungen Patienten mit einem durch keine früheren Erkrankungen stigmatisierten Myokard, beitragen konnten. Kurze Zeit nach dem Verschwinden der paroxystischen Symptome der Kolik zeigte eine neue Testierung dieses Kranken eine normale zentrale und periphere hämodynamische Lage (Tabelle 5).

Die während der Bleikolik studierten hämodynamischen Größen decken uns ein einheitliches Verhalten auf und zeigen ein charakteristisches Zirkulationsverhalten: Der allgemeine vasospastische Effekt des Bleis hat eine sehr ausgeprägte Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes — und weniger des elastischen Widerstandes — zur Folge. Diese pathologische Veränderung ruft die Anpassung der anderen Kreislaufgrößen hervor; der Blutdruck und hauptsächlich seine diastolische Komponente steigt an, das Schlagvolumen und das Minutenvolumen nehmen ab, die Herzfrequenz ist wechselnd, je nachdem die reflexogenen dehnungssensiblen Zonen und die Reaktivität der nervösen Zentren eine Schonungsverlangsamung auslösen können oder nicht.

Man weiß, daß die Injektion von Noradrenalin, experimentell, eine allgemeine Vasoconstriction auslöst, der gesamte periphere Widerstand steigt sehr hoch an, der Blutdruck — hauptsächlich der diastolische — ist erhöht, das Schlag- und Minutenvolumen nehmen ab, der elastische Widerstand wird höher, und es erscheint eine reflexbedingte Bradykardie.

Tabelle 5. *Die Entwicklung der Kreislaufgrößen in einem Fall schwerer Bleikolik*

| Nr. | Fall-Nr. | Datum | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg | | | Fr | Schlagvolumen $V_s$ cm³ | Minutenvolumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E'$ dyn/cm³ | $W$ dyn · sec/cm³ | $E'/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ $10^6$ erg | $H_L$ $10^6$ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $p_s$ | $p_m$ | $p_d$ | | | | | | | | | | |
| 1 | Fall 7, N. P. | 30. 1. 53 | 35 | 2 Jahre | 130 | 113 | 100 | 90 | 16,6 | 1,48 | 818 | 4817 | 6153 | 0,78 | 0,192 | 2,67 | 4 |
| 2 | | 6. 2. 53 | | | 120 | 88 | 65 | 68 | 70,9 | 4,82 | 723 | 2070 | 1530 | 1,35 | 0,278 | 8,8 | 9,97 |

Tabelle 6. *Die Kreislaufgrößen*

| Nr. | Fall-Nr. | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg | | | *Fr* | Schlagvolumen $V_s$ cm³ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_s$ | $p_m$ | $p_d$ | | |
| 1 | Fall 3 , P. L. | 33 | 3 Monate | 115 | 95 | 80 | 88 | 47,7 |
| 2 | Fall 5, M. F. | 29 | 2 Jahre | 112 | 90,9 | 75 | 48 | 51 |
| 3 | Fall 7, N. F. | 33 | 2 Jahre | 120 | 88 | 65 | 68 | 70,9 |
| 4 | Fall 10, C. V. | 29 | 1 Monat | 100 | 74,3 | 55 | 73 | 53 |
| 5 | Fall 15, B. G. | 35 | 4 Jahre | 130 | 101,5 | 80 | 63 | 69,5 |
| 6 | Fall 19, J. C. | 26 | 1 Monat | 110 | 90 | 75 | 78 | 51 |
| 7 | Fall 20, B. A. | 48 | 1 Monat | 90 | 70 | 55 | 80 | 67,6 |
| 8 | Fall 21, E. M. | 46 | 6 Monate | 100 | 71,5 | 50 | 86 | 50 |
| 9 | Fall 30, G. P. | 45 | $1^1/_2$ Jahre | 95 | 75 | 60 | 68 | 44,7 |
| 10 | Fall 41, I. D. | 30 | 8 Monate | 120 | 90 | 67,5 | 65 | 114,4 |
| 11 | Fall 42, L. I. | 30 | 6 Monate | 85 | 65 | 50 | 65 | 60,8 |
| 12 | Fall 44, G. G. | 41 | 1 Monat | 97,5 | 76 | 60 | 73 | 73,4 |

Dieselben Größen sind ähnlich im Falle einer Parasympathicotonie verändert. ($W$ erhöht, $V_s$ klein, Bradykardie). Es wurde aber bewiesen, daß es zwischen diesen beiden Bedingungen charakteristische Unterschiede im Verhalten des Blutdrucks und des elastischen Widerstandes gibt.

Unsere Fälle könnten durch einige hämodynamische Größen eine Diskussion in diesem Zusammenhang hervorrufen, aber der fast bei allen unseren Fällen beobachtete Anstieg des Mitteldrucks einerseits und die hohen Werte des elastischen Widerstandes andererseits erlauben uns, die während der *Bleikolik* entstehenden *Kreislaufveränderungen* als einen *Noradrenalineffekt durch Sympathicushypertonie* anzusehen.

Der Gebrauch der weiter zu besprechenden Kälteprobe bringt uns auch Stützen für diese Hypothese. Elektrokardiographische Untersuchungen, pharmakodynamische Proben mit noradrenolytischen Medikamenten, Bestimmungen des Sauerstoffverbrauchs und seiner Ausnützung (Wezler) und hauptsächlich der Nachweis des Noradrenalinblutspiegels könnten weitere Beweise für unsere Hypothese bringen. Man beobachtet in der Symptomatologie der Bleikolik häufig auch andere sympathicotone Erscheinungen. Der Verdauungskanal zeigt z. B. in diesem Zustand paretische Segmente, welche manchmal das Röntgenbild eines paralytischen Ileus oder einer Magendilatation aufweisen und mit spastischen Teilen abwechseln können. Der von einigen Autoren (Baldi und Giubileo) in der Bleikolik beschriebene Hyperkatabolismus spricht gleichfalls zugunsten der Existenz einer Sympathicotonie.

Die durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes ausgedrückte allgemeine Vasoconstriction ruft den Gedanken hervor, daß in der Genese der Kolikschmerzen vielleicht auch die starke Herabsetzung der intestinalen Durchblutung eine Rolle spielt. Die Bleikolik könnte also, bis auf einen gewissen Punkt, mit einer Angina abdominalis-Krise verglichen werden. Der günstige Effekt der Nitriteverabreichung, welche,

*kurze Zeit nach der Bleikolik*

| Minutenvolumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E'$ dyn/cm³ | $W$ dyn · sec/cm⁵ | $E'/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ $10^6$ erg | $H_L$ $10^6$ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4,2 | 660 | 1957 | 1858 | 1,05 | 0,246 | 6,5 | 9,5 |
| 2,45 | 709 | 1940 | 3060 | 0,63 | 0,221 | 6,6 | 5,3 |
| 4,82 | 723 | 2070 | 1530 | 1,35 | 0,278 | 8,80 | 9,97 |
| 3,87 | 560 | 2355 | 1155 | 2,03 | 0,253 | 5,62 | 6,8 |
| 4,38 | 667 | 1910 | 1900 | 1 | 0,259 | 10,1 | 10,6 |
| 3,98 | 603 | 1850 | 1812 | 1,02 | 0,264 | 6,55 | 8,5 |
| 5,41 | 569 | 1380 | 1068 | 1,29 | 0,260 | 6,8 | 9 |
| 4,30 | 692 | 2667 | 1388 | 1,92 | 0,216 | 5,1 | 7,3 |
| 2,95 | 718 | 2085 | 2101 | 0,99 | 0,261 | 4,4 | 5,3 |
| 7,4 | 500 | 1224 | 991 | 1,24 | 0,260 | 14,4 | 15,8 |
| 3,93 | 545 | 1535 | 1374 | 1,12 | 0,285 | 5,5 | 5,9 |
| 5,38 | 669 | 1364 | 1172 | 1,16 | 0,271 | 7,9 | 9,6 |

wie bekannt, in diesen Fällen ein vorübergehendes Verschwinden der Schmerzen zur Folge hat, kann in diesem Sinn als ein weiteres Argument betrachtet werden.

Die Tabelle 3, Kolonne III, welche die Mittelwerte der Kreislaufgrößen aller Fälle enthält, illustriert das oben über das hämodynamische Bild der Bleikolik Gesagte.

Die evolutiven Veränderungen der hämodynamischen Größen der Bleikolik sind in Tabelle 6 und 7 zu finden. Erstere enthält die kurze Zeit (4—8 Tage) nach der Kolik registrierten Größen und letztere die nach langer Zeitspanne (20—60 Tage) erhaltenen.

Bei der Analyse der Zahlen bemerkt man, daß früh nach dem Verschwinden der akuten Bleikoliksymptomatologie (Tabelle 6) die verschiedenen hämodynamischen Größen zu Normalwerten neigen. Diese kompensatorische Reaktion überschreitet aber im allgemeinen ihr Ziel: Bei der Mehrzahl der Kranken erscheint jetzt eine genug ausgesprochene Hypotonie.

Der periphere Widerstand sinkt gleichzeitig sehr stark — im Vergleich mit seinen Werten während der Kolik —, und zwar unter 1800 dyn · sec/cm⁵ in 5 Fällen, von denen 2 sogar kleinere Werte als 1200 dyn · sec/cm⁵ zeigen. Der elastische Widerstand nimmt gleichfalls, aber weniger stark ab, so daß der Quotient $E'/W < 1$ nur bei einem Kranken zu finden ist (Fall 5). Dieser Kranke zeigte hohe Werte des peripheren und elastischen Widerstandes auch lange Zeit nach der Kolik, bei einer dritten, in ganz asymptomatischer Periode erfolgten Registrierung. Dieses Betragen stellte aber eine konstitutionelle vegetative Hyperreaktivität des Kranken dar, welche während der Spitalaufnahme auch durch vegetative Proben demonstriert wurde. Das Verhalten des Kreislaufs dieses Kranken nach der Kolik nähert sich dem hämodynamischen Typus der Parasympathicotonie.

Tabelle 7. *Die Kreislaufgrößen lange Zeit nach der Bleikolik*

| Nr. | Fall-Nr. | Alter | Krankheitsdauer | R. R. mm Hg $p_s$ | R. R. mm Hg $p_m$ | R. R. mm Hg $p_d$ | $Fr$ | Schlagvolumen $V_s$ cm³ | Minutenvolumen $M$ l | $C_A$ cm/sec | $E'$ dyn/cm³ | $W$ dyn · sec/cm⁵ | $E'/W$ | $ATZ$ sec | $H_A$ 10⁶ erg | $H_L$ 10⁶ erg/sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Fall 29, F. C. | 26 | 4 Monate | 130 | 98 | 75 | 84 | 60,6 | 5,09 | 650 | 2420 | 1570 | 1,5 | 0,275 | 9,5 | 11,9 |
| 2 | Fall 31, B. C. | 40 | 5 Jahre | 115 | 83,6 | 60 | 66 | 77 | 5,08 | 651,5 | 2595 | 1387 | 1,87 | 0,269 | 9,2 | 10,1 |
| 3 | Fall 32, H. O. | 54 | 1½ Jahre | 140 | 108,6 | 85 | 75 | 69,2 | 5,19 | 830 | 2120 | 1721 | 1,23 | 0,284 | 10,7 | 13,4 |
| 4 | Fall 36, N. D. | 31 | 2 Monate | 115 | 84 | 60 | 52 | 64,1 | 3,33 | 750 | 2296 | 2128 | 1,08 | 0,274 | 7,6 | 6,6 |
| 5 | Fall 41, I. D. | 30 | 8 Monate | 110 | 78,6 | 55 | 63 | 98,4 | 6,24 | 564 | 1619 | 1149 | 1,41 | 0,294 | 10,9 | 11,5 |
| 6 | Fall 44, G. G. | 41 | 1 Monat | 90 | 73 | 60 | 81 | 30,8 | 2,49 | 781 | 2602 | 2417 | 1,08 | 0,245 | 3,2 | 4,3 |
| 7 | Fall 5, M. F. | 29 | 2 Jahre | 125 | 99 | 80 | 59 | 48,7 | 2,87 | 700 | 2450 | 2825 | 0,87 | 0,266 | 6,8 | 6,7 |

Das Schlagvolumen steigt bei den untersuchten Kranken und nähert sich dem normalen Mittelwert. Wegen der Hypotonie haben aber die Herzarbeit und Herzleistung im allgemeinen niedere Werte. Ein einziger Kranker (Fall 41) zeigt ein Schlagvolumen über 100 cm³, gleichzeitig mit einer sehr starken Abnahme des peripheren Widerstandes (unter 1000 dyn · sec/cm⁵), als ob dieses weite Öffnen der arteriellen Peripherie den venösen Rückstrom zum rechten Herz in einer der intravenösen Strychnininjektion ähnlichen Art (Wezler und Böger) begünstige.

Die Pulsfrequenz zeigt das Verschwinden der bradykardischen Reaktion; ein einziger Patient (Fall 5) hat noch einen Rhythmus von 48/1 min.

In Tabelle 3, Kolonne IV findet man die Mittelwerte der hämodynamischen Größen kurz nach der Kolik.

Die Hypotonie mit Störung der kreislaufregulierenden Reflexe erscheint klinisch bei einer Anzahl Kranker als manchmal sehr starkes orthostatisches Syndrom, welches 10—15 Tage nach dem Verschwinden der akuten Symptome andauerte. Bei einem unserer Kranken (Fall 44) war die Störung der blutdruckregulierenden Reflexe so groß, daß einige Tage ein längeres Stehen unmöglich war. Die hämodynamische Registrierung im Stehen zeigte die Existenz eines typisch hypotonen (Schellong) Mechanismus: Ein paar Sekunden vor dem Eintritt der Gehirnanoxie stürzte das Schlagvolumen auf 11 cm³, die Frequenz betrug 118/1 min, der periphere Widerstand stieg auf 5115 dyn · sec/cm⁵, mit einem diastolischen Druck von 70 mm Hg, aber einem Differentialdruck von nur 15 mm Hg.

Wir nehmen an, daß die von uns beobachtete *zirkulatorische Hypotonie* eine *direkte Wirkung des Giftes* ist, vergleichbar mit der postinfektiösen Hypotonie.

In Abb. 2 ist der Verlauf der hämodynamischen Größen bei drei unserer Kranken in der Kolik und bald nach ihr graphisch dargestellt.

In einer noch späteren Periode stellen unsere Untersuchungen eine ausgesprochenere Annäherung der hämodynamischen Größen an die bei chronischen Bleikranken erhaltenen Werte heraus (Tabelle 7 und 3 — Kolonne V). Bei einem Teil der Fälle besteht noch ein Grad Hypotonie, gleichzeitig mit einer beinahe allgemeinen (6 Fälle von 7) Erhöhung des elastischen Widerstandes, dessen Mittelwert 2300 dyn/cm$^5$ beträgt. Der periphere Widerstand ist auch etwas größer als sein normaler Mittelwert.

Übersieht man die Ergebnisse der hämodynamischen Analyse der Bleikolik in allen 3 Registriergruppen, so bemerkt man, daß die zirkulatorischen Veränderungen das Charakteristikum eines dynamischen pathologischen Prozesses besitzen. Die evolutive Linie dieses Prozesses ist durch die noradrenale zirkulatorische Einstellung des Kolikmoments gekennzeichnet, gefolgt von der Rückkehr zur Norm oder sogar von ihrem Überschreiten in einer zweiten Phase, in der einige Größen überkompensiert werden. Bei einer dritten Testierung nehmen die Kreislaufgrößen endlich eine Stellung ein, die sich sehr der von uns in der chronischen Bleikrankheit gefundenen nähert.

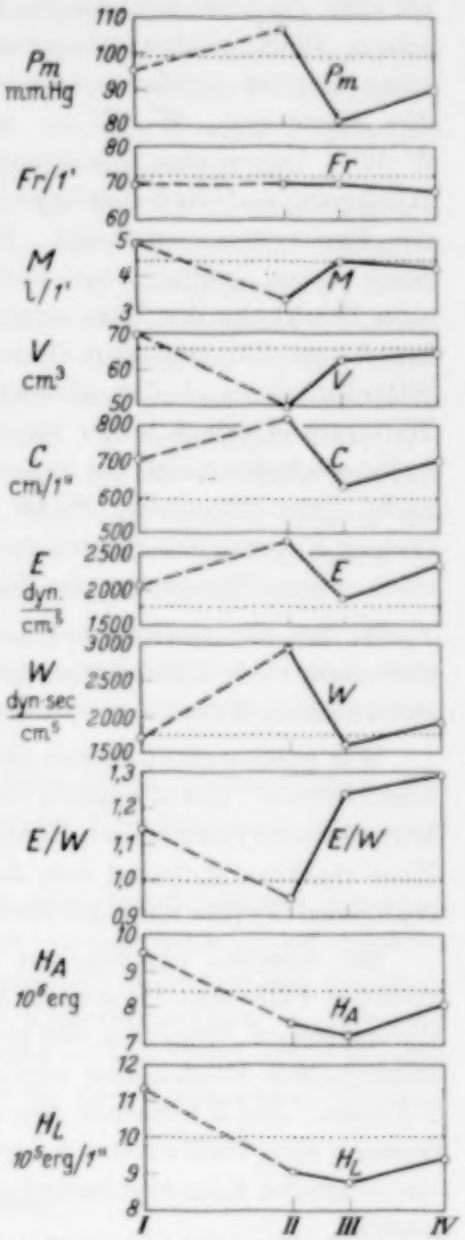


Abb. 3. Der Mittelwert der hämodynamischen Größen in der chronischen Bleikrankheit (*I*), während der Bleikolik (*II*), kurze Zeit (*III*) und lange Zeit (*IV*) nach der Bleikolik. Die waagerechten Linien zeigen die normalen Mittelwerte an

In Abb. 3 wurden die Mittelwerte aller festgestellten hämodynamischen Größen während und nach der vasculären Krise der Bleikolik neben den Mittelwerten der an chronisch Bleikranken gefundenen Größen gruppiert. Für jede hämodynamische Größe wurde das normale Niveau durch eine punktierte Linie angezeigt. Aus der Abbildung sieht man, daß die hämodynamischen Mittelwerte der chronischen Bleikrankheit nicht viel von der Norm abweichen (die Abweichungen des

Schlag- und Minutenvolumens, der Herzarbeit und Herzleistung sowie des elastischen Widerstandes sind unbedeutend). In der Bleikolik, die wir als eine gut individualisierte und eine gewisse Zeit im Laufe der chronischen Bleikrankheit dauernde Episode ansehen, zeigen alle hämodynamischen Größen eine bedeutende Störung, einige übertreffen dabei die Norm ($p_m$, $E'$, $W$, $c$), andere liegen unter ihr ($V_s$, $M$, $H_A$, $H_L$, $E'/W$). Die später registrierten Werte weisen einen so kategorischen Rückgang auf, daß das eigentliche Moment der Kolik uns zweifellos als ein Paroxysmus erscheint. Unsere Fälle zeigten endlich, später, nach einer lange genug vom Verschwinden der Bleikolik entfernten Zeit, eine Rückkehr der hämodynamischen Größen zu der chronischen Bleikrankheit einigermaßen ähnlichen Werten; man bemerkt aber, daß der Mitteldruck und die Herzarbeit etwas niedriger und der elastische Widerstand etwas höher bleiben. Die zirkulatorischen Folgen der Bleikolik erscheinen also bei unserer letzten hämodynamischen Prüfung noch nicht ganz erloschen. Diese Tatsache stimmt mit den Beobachtungen einiger Autoren wie Kehoe zusammen, die behaupten, daß nach 30 Tagen noch einige Symptome der Bleikolik bestehenbleiben können.

In der Gesamtheit betrachtet, illustriert die Abb. 3 den Gegensatz zwischen den hämodynamischen Stellungen der Bleikolik und des chronischen Falles.

Wir gebrauchten ferner die Kälteprobe nach der Methode von Hines und Brown. Bei normalen Individuen sind die nach Kältereiz beobachteten hämodynamischen Reaktionen meistens von noradrenalem Typus. Eine stärkere Antwort von der Seite des Blutdrucks ist für den hyperreaktiven Typus charakteristisch.

Bei unseren chronischen Bleikranken zeigte keiner der 15 untersuchten Fälle eine Hyperreaktion des Blutdrucks. Der Typus der hämodynamischen Regelung war in der Mehrzahl (10 Fälle) noradrenal; leicht angedeutete Reaktionen von adrenalem Typus beobachteten wir in nur 2 Fällen. Bei 3 Kranken war die Reaktion uncharakteristisch. Wir bemerken also, daß während der chronischen Bleikrankheit die Kälteprobe ein normales hämodynamisches Verhalten bei den untersuchten Kranken auslöst.

Im Gegensatz hierzu waren die hämodynamischen Reaktionen bei den Kranken während voller Bleikolik (11 Fälle) ganz andersartig. Vier Kranke zeigten eine Hyperreaktion des Blutdrucks. In 3 Fällen erschien eine adrenale Regelung von großer Intensität: Es wurden Veränderungen des Schlagvolumens von + 212% und des peripheren Widerstandes von —72% erreicht. Die noradrenalen Reaktionen waren von mittlerer Stärke und kamen weniger oft als bei der chronischen Bleikrankheit vor (bei 5 von 11 Fällen).

In der Zeitspanne nach der Kolik (13 Fälle) verteilten sich die Reaktionstypen wie folgt: 8 Fälle mit noradrenalem, 4 mit adrenalem und einer mit uncharakteristischem hämodynamischem Typus. Wir bemerkten, daß unter diesen Bedingungen der noradrenale Reaktionstypus sehr heftig war: Es wurden Abweichungen des peripheren Widerstandes von + 108% und des Schlagvolumens von —53% beobachtet; trotzdem erschien eine Hyperreaktion des Blutdrucks nur in einem Fall.

Diese für die beiden Hauptmomente der Bleikrankheit verschiedenen Ergebnisse verstärken unsere oben geäußerte Ansicht, nach der während der chronischen Bleikrankheit der Kreislauf — sowohl seine hämodynamischen Größen wie auch seine gesamte Reaktivität — praktisch normal ist. Während der Bleikolik aber bewirkt der Kältereiz — auf sympathicoton eingestelltem Grundtonus — öfter und intensiver humorale sympathische Reaktionen durch Adrenalin. Wenn noradrenale Reaktionen vorkommen, sind sie relativ schwach, als ob der Kältereiz nur schwer, auf reflexnervösem, noradrenalem Weg, eine neue Erhöhung des sympathischen Tonus erzeugen könnte. Bei solchen Bedingungen erscheint die humorale, adrenergische Antwort leicht verständlich.

Im Gegenteil erzeugt der Kältereiz nach der Bleikolik — auf Grund der bekannten Hypotonie — sehr starke nervös-sympathische, noradrenale Reaktionen, wenn auch der Prozentsatz adrenaler Antworten hoch bleibt.

Die Vielfältigkeit der während der Kälteprobe beobachteten Erscheinungen verlangt eine noch ausführliche Untersuchung ähnlicher Fälle.

Jedenfalls charakterisieren einige der oben beschriebenen Erscheinungen, welche — bei denselben Kranken — einerseits unter basalen Bedingungen eine Erhöhung des parasympathischen Tonus und andererseits starke noradrenale Reaktionen nach Kältereiz zeigen, noch besser das schlechte neurovegetative Gleichgewicht — im Sinne einer Hyperamphotonie (Danielopolu) —, welches in der Zeitspanne, die der Bleikolik folgt, gefunden wird.

## Zusammenfassung

Das Studium der Hämodynamik in der Bleikrankheit mit Hilfe der physikalischen Methode Wezler-Böger zeigte folgendes:

Im Laufe der chronischen Bleikrankheit — ohne akute Erscheinungen —, stehen die Werte der $V_s$, $M$, $E'$, $W$, $c$, $H_L$ und $ATZ$ in der Nähe der normalen Mittelwerte. Der mittlere Blutdruck beträgt etwas niedere Werte.

Während der Bleikolik beobachtet man ein starkes Anwachsen des peripheren Widerstandes. Dabei entsteht eine Einstellung der Hämodynamik, welche der durch Noradrenalin hervorgerufenen ähnlich ist.

In der Zeitspanne, die der Bleikolik folgt, bemerkt man für längere Zeit Erscheinungen einer unharmonischen Regelung der Hämodynamik mit Tendenz zu Hypotonie und dysmetrischen Reaktionen bei der Kälteprobe. Diese Störungen werden den Wirkungen des Bleis auf das vegetative Nervensystem zugeschrieben.

## Literatur

Baldi, G., and M. Giubileo: Azotemia of workers poisoned by lead and of workers exposed to lead hazard. Med. d. Lavoro **44**, 420 (1953). — Belknap, E. L.: Clinical studies on lead absorbtion. J. industr. Hyg. **18**, 380 (1936). — Bordley, J., u. L. W. Eichner: Zit. in K. Wezler u. A. Böger, Die Dynamik des arteriellen Systems. Ergebn. Physiol. **41**, 292 (1939). — Broemser, Ph., E. Wetterer, B. Deppe u. E. Bauereisen: Hämodynamische Fragen. Arch. Kreisl.-Forsch. **12**, H. 1-4 (1943). — Cottier, P., H. A. Kunz u. H. U. Zollinger: Experimenteller Beitrag zur Frage der Bleihypertonie. Helv. med. Acta **20**, 443 (1953). — Danielopolu, D.: Der Amphomimetismus der vegetativen chemischen Faktoren. Wien. med. Wschr. **1944**, 94, 296. — Delius, L.: Beiträge zur pathologischen Physiologie und zur Klinik beginnender Herz- und Kreislaufstörungen. Arch. Kreisl.-Forsch. **11**, H. 1—5, 1 (1942). — Dinischiotu, G. T., Gr. Davidescu, L. Pilat, I. Rădulescu u. B. Moscovici: Cercetări asupra sistemului vascular la saturnini. Bul. Stiinţific Acad. R. P. R. Secţiunea de Stiinţe Med. **4**, Nr 1, 125 (1952). — Dinischiotu, G. T., I. C. Radulescu, N. Preda u. A. Georgescu: Saturnismul industrial, Editura Medicală, Bukarest (im Druck). — Droghitschina, E. A.: Die toxischen Enzephalopolineuritiden. In: Klinik und Pathologie der beruflichen Neurointoxikationen. Arb. Med. Akad. USSR., **31**, S. 47 (1954). — Flury, F.: Blei. In: Heffter-Heubners Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, Teil 3, S. 1747. Berlin: Springer 1934. — Gradina, C., u. I. M. Postelnicescu: Contribuţiuni la studiul morbidităţii în saturnism. In: Saturnismul industrial. Editura Medicală, Bukarest (im Druck). — Greenfield, L., I. Gray, W. Woodmere, and R. Brooklyn: The failure of lead poisoning to affect the heart and blood vessels. Amer. Heart J. **39**, 430 (1950). — Hines jr., E. A., and G. C. Brown: The cold pressor test. Amer. Hart. J. **11**, 1 (1936). — Kehoe, R.: Zit. in: Fr. Wampler, The principles and practice of industrial medicine. Baltimore: William & Wilkins Company 1943. — Lasius, J.: Ist Blutdruckerhöhung ein Charakteristikum von Bleivergiftung? Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **1**, 574 (1930). — Legge, T., and K. Goadby: Lead poisoning and lead absorbtion. New York: Longmans-Green 1912. — Lewin, C.: Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **35**, 286 (1929). — Mayer, R.: Zit. in C. Lewin, Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **35** (1929). — Mayers, May.: A study of the lead line, arteriosclerosis and hypertension in 381 lead-workers. J. industr. Hyg. **9**, 239 (1927). — Meyer, H. H.: Experimentelle Pharmakologie, 9. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936. — Müller, Otf.: Die feinsten Blutgefäße des Menschen, Bd. II. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — Mylius, F.: Funktionelle Veränderungen am Gefäßsystem der Netzhaut. Berlin: S. Karger 1925. — Petroff, J. R.: Untersuchungen über das Verhalten des Blutdrucks und der Herztätigkeit bei Bleivergiftung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **148**, 330 (1930). Radulescu, I. C., T. G. Dinischiotu, C. Maugsch, C. Ionescu et I. Teodorescu Exarcu: Recherches sur l'atteinte du rein dans le saturnisme industriel par l'étude de clearance de la créatinine et de l'urée. Arch. Mal. prof. **18**, 125 (1957). — Ranke, O.: Die Theorie der physikalischen Schlagvolumenbestimmung. Anhang

zu: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **15**, 1 (1949). — Schellong, F.: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Dresden: F. Steinkopff 1938. — Starkenstein, K.: Zit. in Otf. Müller, Die feinsten Blutgefäße des Menschen, Bd. II. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — Stollreiter, H.: Die physikalische Schlagvolumenbestimmung und ihre Brauchbarkeit als klinische Herz- und Kreislauffunktionsprüfung. Arch. Kreisl.-Forsch. **16**, 174 (1950). — Teleky, L.: A note on blood pressure in lead poisoning. J. industr. Hyg. **19**, 1 (1937). — Tschelzowa, P.: Zit. in Arbeiten des Leningrader Instituts zum Studium der Berufskrankheiten, Bd. 2. 1927. — Vigdortschik, N. A.: Lead intoxication in the etiology of hipertension. J. industr. Hyg. **17**, 1 (1935). — Volhard, Fr.: Nieren und ableitende Harnwege. In Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI, Teil 1 u. 2. Berlin: Springer 1931. — Wetterer, E., u. B. Deppe: Neuere Fortschritte der physikalischen Schlagvolumenbestimmung. Anhang zu: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **15**, 91 (1949). — Wezler, K.: Die Anwendung der physikalischen Methoden der Schlagvolumenbestimmung. Anhang zu: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **15**, 18 (1949). — Zur Physiologie des Blutdrucks. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **15**, 1 (1949). — Wezler, K., u. A. Böger: Die Dynamik des arteriellen Systems. Ergebn. Physiol. **41**, 292 (1939). — Weyrauch, F.: Zit. in Flury, Blei. Aus Heffter-Heubners Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, Teil 3. Berlin: Springer 1934.

Prof. Dr. G. T. Dinischiotu,
Universitätsklinik für Berufskrankheiten,
Krankenhaus Colentina, Bukarest (Rumänien) Sos. Stefan cel Mare Nr. 89

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, 17, 168—216 (1959)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Fischer)

# Experimenteller Beitrag zur Behebung des elektrisch erzeugten Herzkammerflimmerns

Von

René Baumgartner, Zürich

Mit 15 Textabbildungen

*(Eingegangen am 18. Februar 1959)*

Schon in früheren Arbeiten wurde am hiesigen Institut das Problem der Wiederherstellung des normalen Herzschlages nach eingetretenem Herzkammerflimmern experimentell bearbeitet. So hat Fröhlicher (1945) die Wirkung des Acetylcholins (ACh) auf das elektrisch zum Flimmern gebrachte isolierte Säugetierherz studiert. Als direkte Fortsetzung folgte die Arbeit über die Adenosintriphosphorsäure (ATP) von Fischer und Fröhlicher (1948). Die Versuche am isolierten Säugetierherzen (Kaninchen, Hund) waren in beiden Fällen fast zu 100% erfolgreich. Beide Autoren sind von der Annahme ausgegangen, daß eine vorübergehende totale Stillegung der Herzaktion die unerläßliche Vorbedingung für die Wiederherstellung einer geregelten Herztätigkeit sei. In beiden Arbeiten verfolgten sie das Prinzip, körpereigene Stoffe zur Behebung des Kammerflimmerns zu gebrauchen, deren Wirkung durch fermentativen Abbau (Cholinesterase, ATP-ase) zeitlich begrenzt wird. So erreichten sie eine vorübergehende Blockierung der Reizbildung wie der Reizleitung, ohne daß nachträglich das den kurzdauernden Herzstillstand verursachende Agens aus dem Herzen fortgewaschen werden mußte. Auf diesen wesentlichen Unterschied gegenüber andern ähnlich wirkenden Substanzen haben Fröhlicher und Fischer mit Recht hingewiesen.

Zur zeitlich begrenzten Blockierung gesellte sich überdies beim Acetylcholin eine dem Adrenalin ähnliche Wirkung. Hoffmann, Middleton und Talesnik suchten die Erklärung dieser Beobachtung in der Annahme, daß ACh im Herzen selbst Adrenalin freimache, genau gleich wie bei der Überleitung des Nervenreizes in den sympathischen Ganglien. Bei der ATP konnte als zusätzliche Wirkung eine Erhöhung des Coronardurchflusses und eine deutliche Verbesserung der Kontraktionsleistung nachgewiesen werden. Möglicherweise traten bei der ATP auch energetisch wirksame Faktoren ins Spiel (Szent-Györgyi et al.). Jedenfalls war in den Versuchen am isolierten Herzen die durchschnittliche Dauer des Herzstillstandes nach ATP wesentlich kürzer als nach

ACh. Viel schwieriger erwies es sich, durch intrakardiale Applikation von ACh oder ATP ein flimmerndes Herz in situ (am Ganztier) wieder zum geregelten Schlagen zu bringen, was Fischer und Fröhlicher in noch unveröffentlichten Versuchen in einigen Fällen tatsächlich gelang (Versuche an Kaninchen, Katzen und Hunden). Die negativ ausgefallenen Versuche waren aber nicht unbeträchtlich häufiger als die positiven. Andere Autoren, die mit den gleichen Substanzen in situ experimentierten, haben diese Feststellung ebenfalls bestätigt. Kayser, Raule und Zink (1953) sprachen deshalb beiden Substanzen eine praktisch auswertbare Wirksamkeit zur Entflimmerung des Hundeherzens in situ ab. Dirken, Gevers, Haemstra und Huizing (1955) erreichten mit ACh keine nennenswerten, mit ATP nur teilweise Erfolge. Es ist trotzdem nicht ausgeschlossen, daß diese Mittel zur medikamentösen Entflimmerung zusätzlich (z. B. nach elektrischer Defibrillation) dennoch von Bedeutung sein können. Doch sind die Verhältnisse noch zu wenig geklärt und befinden sich weiterhin im Stadium der Entwicklung, wie auch der Arbeit von Schiessle und Nahas (1956) zu entnehmen ist.

In einer weiteren Arbeit haben Fischer und Fröhlicher (1952) die Möglichkeit der Aufhebung des Kammerflimmerns durch Ultraschall geprüft. Sie erreichten am isolierten Säugetierherzen wie auch am Herzen in situ mit eröffnetem Thorax bei direkter Beschallung des Herzens auffallend gute Resultate. Der Anwendung bei nichteröffnetem Thorax stand aber der lufthaltige Pleuraspalt hemmend entgegen. Auch die knöcherne und knorpelige Brustwand bedingten, vorwiegend durch Reflexion, eine verminderte und darum ungenügende Tiefenwirkung.

An dieser Stelle sei auch auf die Arbeiten, die unter Leitung von Schaefer entstanden sind, hingewiesen. So haben Kayser, Raule und Zink (1953) die Einwirkung des elektrischen Stromes auf das Herz in Ganztierversuchen am Hund eingehend studiert und praktische Vorschläge zur Behandlung des Kammerflimmerns angegeben. Sie unterschieden im EKG zwei Arten von Herzflimmern, eine „Schwebungsform" und eine „geräuschartige" Form. Die Herzen mit Schwebungsform ließen sich durch elektrischen Gegenschock allein entflimmern. Eine sonstige Therapie erachteten sie als nicht erforderlich oder sogar schädlich. Die Herzen mit geräuschartigem Flimmern dagegen konnten durch Gegenschock allein nicht zum normalen Schlagen gebracht werden. Oft ließen sie sich aber durch kombinierte, intrakardiale Verabreichung von Novocainamid-Adrenalin in die Schwebungsform überführen und wurden dadurch wieder der Therapie durch Gegenschock zugänglich. Aus diesen Überlegungen heraus erklärten die genannten Autoren die kombinierte Behandlung mit Novocainamid-Adrenalin intrakardial und anschließendem Elektroschock als derzeit bestes Vorgehen.

Auch aus der Klinik liegen zahlreiche Arbeiten über Behebung des Kammerflimmerns vor. Wir verweisen hier auf das Referat von Schlegel (1954) über die Behandlung von Herzstillstand und Kammerflimmern. Er wies erneut darauf hin, daß vom Eintritt des Kreislaufstillstandes bis zur Wiederherstellung desselben eine maximale Zeitspanne von $3^1/_2$—4 min nicht überschritten werden darf. Dauert die Anoxie und Asphyxie länger, wird die Herzbehandlung wegen Verminderung der Sauerstoffsättigung des Myokards erschwert, im Hirn treten irreversible Schädigungen auf. Als wesentliche Punkte der Therapie bei Kammerflimmern im besonderen erwähnte Schlegel (als Vorgehen in der chirurgischen Klinik): sofortige Intubation und ausgiebige Sauerstoff-Beatmung, direkte Herzmassage bei eröffnetem Thorax, Elektroschock, eventuell Procain. hydrochlor. 1%ig 3—5 $cm^3$ intrakardial. Nach Wiederherstellung der rhythmischen Herzaktion vorsichtige Bluttransfusion, vorsichtiger Gebrauch von Vasopressoren und genaueste Überwachung während Stunden. Ein Überblick über die klinische Literatur ergibt, daß unter klinischen Verhältnissen die Aufhebung des totalen Herzstillstandes durch die genannten Maßnahmen in vielen Fällen erfolgreich ist, während die Zurückführung des flimmernden Herzens auf den normalen Herzschlag keineswegs immer gelingt.

Die Grundlage zum I. Teil der vorliegenden Arbeit hat schon Langendorff gegeben. In seinen „Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen" (1895) beschrieb er nicht nur die nach ihm benannte Methode der Isolierung des Warmblüterherzens, sondern ging auch bereits auf die Probleme des Herzflimmerns ein. Als Mittel, dieses zu beseitigen, nannte er die Unterbrechung des Blutstromes „bis das Herz erstickt". Damit gelang es ihm, selbst beim isolierten Hundeherzen wieder normales Schlagen herbeizuführen.

In späteren Arbeiten wurden die Erfolgsaussichten dieser Methode von andern Autoren keinesfalls ebenso günstig beurteilt. Wiggers stellte fest, daß isolierte flimmernde Säugetierherzen, durch dieses Verfahren entflimmert, wieder zu flimmern anfingen, wenn die Durchströmungsflüssigkeit zu rasch wieder eingestellt wurde. „Nur durch längeres Ausschalten während etwa 10—30 min gelang es, wenn auch nicht regelmäßig, das Herz nach Wiedereinschalten der Speisungsflüssigkeit zu koordinierter Schlagfolge zurückzuführen." Dirken et al. gaben 42% sichere Erfolge an. Die restlichen Versuche führten ebenfalls zu nur vorübergehender Entflimmerung oder zu unsicheren Ergebnissen. Diese Autoren wiesen zudem auf die Möglichkeit hin, daß der Effekt der Abstellmethode in einer vorübergehenden Abkühlung des Herzens bestehe. Fischer und Fröhlicher haben hervorgehoben, daß diese Methode nur am isolierten Herzen, nicht aber am Ganztier gelingen könne. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen haben wir am isolierten

Kaninchenherzen erneut den Versuch gemacht, die Entflimmerung durch alleinigen Perfusionsstop oder durch Abkühlung der Nährlösung in nützlicher Frist herbeizuführen.

Dabei sollten folgende Fragen näher beantwortet werden:

1. Welches sind die Erfolgsaussichten dieser beiden Entflimmerungsmethoden am isolierten Kaninchenherzen: A. der Entflimmerung durch Perfusionsstop (= „klassische Methode"), B. der Entflimmerung durch Abkühlung der Nährlösung?

2. In welchen durchschnittlichen Zeiten führen diese Arten der Behandlung zum Entflimmerungserfolg?

3. Geht die Erholung im EKG in jedem Falle parallel mit derjenigen im Mechanogramm?

4. Wie ist das Verhalten des Coronardurchflusses während und nach dem Stromstoß, vor und nach der Entflimmerung?

## I. Versuche am isolierten Kaninchenherzen mit einer modifizierten Abstellmethode nach Langendorff und Abkühlung der Nährlösung

### *Methodik*

**Allgemeines.** Für die Versuche wurden ausgewachsene Kaninchen im Gewicht zwischen 2,5 und 4,3 kg verwendet. Im allgemeinen führten wir die Herzentnahme an mit Numal-„Roche" narkotisierten Tieren durch (0,5 $cm^3$/kg Körpergewicht intravenös). Um einen eventuellen medikamentösen Einfluß auf den Versuchsverlauf zu vermeiden, töteten wir einen Teil der Tiere durch rasches Kopfabdrehen. Die Herzentnahme wurde dann sofort anschließend genau gleich wie bei den narkotisierten Kaninchen ausgeführt. Einen signifikanten Unterschied konnten wir dabei allerdings nicht feststellen. Entscheidend für ein gutes Funktionieren des isolierten Herzens blieb die Raschheit und Präzision des nachfolgenden Vorgehens. Durch einen kräftigen Medianschnitt wurde der Thorax von ventral nach kranial eröffnet, mit beiden Händen stark gespreizt und so das Herz ohne Verletzung des Perikards freigelegt. Damit präsentierte sich auch gleich die Aorta ascendens. Sie konnte mit einer Pinzette gefaßt und durch einen Schnitt etwa 1 cm oberhalb ihres Abganges vom Herzen durchtrennt werden. Mit weiteren wenigen Scherenschnitten ließ sich nun das Herz samt Perikard in kurzer Zeit aus dem Mediastinum entfernen und konnte in vorgewärmte Locke-Lösung gebracht werden. Ohne das Präparat daraus wieder zu entfernen, banden wir jetzt eine Langendorff-Kanüle in die Aorta ein. Unter sorgfältiger Vermeidung von Luftzutritt durchspülten wir anschließend die Coronar-Gefäße mit frischer Nährlösung ein- bis zweimal, um die Bildung von Blutkoagula zu verhindern. So gelang es uns, im Verlauf von 3—4 min nach dem Tod des Tieres das Herz zu isolieren und in der Apparatur mit Nährlösung zu perfundieren. Erst nach Beginn der Durchströmung entfernten wir das Perikard und legten an die Herzspitze ein feines Stahlhäkchen und an beide Vorhöfe ein feines Stahlklämmerchen an. Die Herzspitze wurde durch einen imprägnierten Faden mit dem Schreibsystem des Kymographen verbunden, gleichzeitig dienten dieses Häkchen sowie die beiden Klämmerchen an den Vorhöfen als Elektroden für die Registrierung des EKG. Nach Umschaltung in einem separaten Gerät konnte durch die gleichen Elektroden der Herzspitze und des rechten Vorhofes der Stromstoß zur Herbeiführung des Kammerflimmerns gegeben werden.

**Besondere Versuchsanordnung und Registrierungen.** *1. Aufbau der Durchströmungsapparatur.* Das altbekannte Prinzip nach Langendorff wurde beibehalten. Dabei zogen wir uns deren Abänderungen nach Uhlmann und Nobile zu Nutzen, die auch in der Arbeit von Tripod erwähnt wurden. Dies gestattete uns störungsfreie Perfusion über Stunden bei gleichbleibendem Druck und konstanter Temperatur sowie vollständige Sättigung der Nährlösung mit Sauerstoff. Unseren besonderen Bedürfnissen entsprechend richteten wir den Drehhahn wenige Zentimeter oberhalb des Überganges der Zuleitung in die Langendorff-Kanüle so ein, daß wir den Zufluß jederzeit durch einfaches Drehen sofort unterbrechen konnten. Durch weitere Betätigung dieses Dreiweghahns konnten wir ebenso einfach und innert kürzester Zeit auf ein zweites, genau gleich aufgebautes Zuleitungssystem umschalten. Deren Temperatur regulierten wir gesondert in einem Ultrathermostat. Die Temperatur der Nährlösung kontrollierten wir mit einem Thermometer, welches in die Zuleitung kurz vor deren Einmündung in die Aorta eingebaut worden war. Die Temperatur der Hauptapparatur, also der näheren Umgebung des in verschlossenem Raum aufgehängten isolierten Herzens, wurde konstant auf 39—40° C gehalten. Nur ausnahmsweise war diese etwas darunter gesunken.

*2. Zusammensetzung der Nährlösung* (nach A. v. Muralt). Pro 12 Liter Lösung 108,0 NaCl, 5,04 KCl, 2,88 $CaCl_2$, 0,64 $MgCl_2$, 6,0 $NaHCO_3$ und 12,0 Glucose. Bei einer Anzahl Versuche gaben wir weiterhin 10% gut auszentrifugiertes Pferdeserum bei.

*3. Registrierung des EKG.* Die Registrierung erfolgte mit dem 4-Kanal-EKG-Direktschreiber Mingograf 42 der Firma Elema Stockholm (Sirewa) mit seinem neuartigen Prinzip der Ersetzung des mechanischen Schreibhebels durch einen Flüssigkeitsstrahl aus einer sehr feinen Düse.

Über die 3 Herz-Elektroden konnten gleichzeitig 3 EKG direkt abgeleitet werden. Wir benützten das gleiche Schaltschema, wie es bei den klassischen Extremitäten-Ableitungen beim Menschen üblich ist: EKG I. = linker Vorhof—rechter Vorhof; EKG II. = rechter Vorhof—Herzspitze; EKG III. = Herzpsitze—linker Vorhof.

Schon Fröhlicher hat darauf hingewiesen, daß die Ableitungsmethodik mit derartigen Elektroden genügte, die Herzströme nach Rhythmus und Amplitude ohne wesentliche Entstellung wiederzugeben, trotz ihrer großen Polarisierbarkeit. Bei der gegebenen Versuchsanordnung mit gleichzeitiger Registrierung von Mechanogramm und Coronardurchfluß blieb uns zudem keine andere Wahl. Immerhin konnten wir uns so vor und während der Versuche in drei simultanen Ableitungen über die Herzaktion orientieren, mußten allerdings mögliche Verletzungspotentiale mit Verzerrungen des Kurvenbildes in Kauf nehmen.

*4. Registrierung des Mechanogramms und des Coronardurchflusses.* Nach den erwähnten Angaben von Uhlmann und Nobile registrierten wir während der ganzen Versuchsdauer, zusammen mit den Signalen für EKG und Stromstoß, sowie der Zeitschreibung, gleichzeitig Mechanogramm und Coronardurchfluß auf dem Kymographen. Wir legten Wert darauf, nicht nur eine Entflimmerung des Herzens im EKG zu beobachten, sondern auch die Wiederaufnahme der mechanischen Herzaktion im Mechanogramm zu erfassen. Die Registrierung des Coronardurchflusses diente uns einerseits als Kontrolle für die Dauer und Vollständigkeit des Perfusionsstops. Anderseits wollten wir damit eventuelle Zusammenhänge zwischen Kammerflimmern und Verhalten der Kranzgefäße sowie deren Abhängigkeit von der Temperatur der Nährlösung abklären.

*5. Stromstöße zur Auslösung des Kammerflimmerns.* Für die Stromstöße benützten wir Wechselstrom von 50 Hz, der durch einen stufenlosen Transformer

reguliert werden konnte. Der Stromkreis wurde durch einen Druckknopfschalter geschlossen, Zeitdauer und Stromfluß gemessen und notiert.

### *A. Entflimmerung durch Perfusionsstop*

**Auszug aus einem Versuchsprotokoll.** Versuch Nr. 2. ♂ Kaninchen 2,7 kg. Numalnarkose (s. Abb. 1 u. 2). Isolierung des Herzens etwa 30 min nach Narkosebeginn. Beginn der Zeitschreibung 5 min nach Verbringen des Herzens in die Durchströmungsapparatur. Perfusion mit Locke-Lösung und 10% Pferdeserum-Zusatz, gesättigt mit medizinalem Sauerstoff, Druck 80 cm Wasser, Normal-

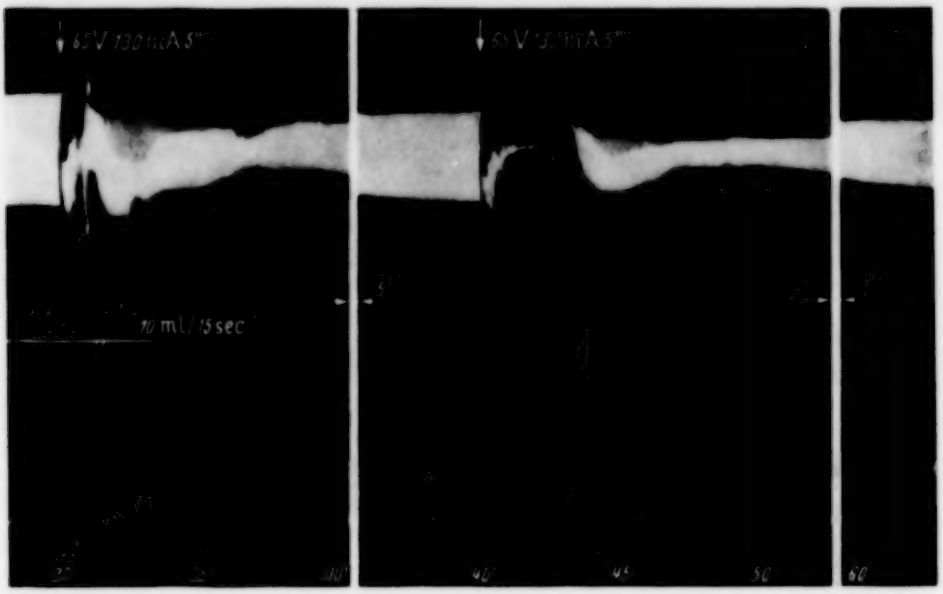

Abb. 1. Versuch Nr. 2. Stromstöße bei 20 und 40 min, Perfusionsstop sofort anschließend für 45 sec bzw. 2 min 55 sec. Entflimmerung bei 20 min 50 sec bzw. bei 42 min 55 sec. Die Temperatur der Locke bei Wiederbeginn der Perfusion nach der Entflimmerung betrug 30° C. Umschaltung auf Normaltemperatur von 39,2° bei 25 min bzw. 48 min 30 sec

temperatur 39,2° C. Zu Beginn des Versuches zeigt das Herz eine leichte Arrhythmie, welche sich durch Abkühlen der Nährlösung auf 30° innerhalb 5 min beheben läßt (s. Tabelle 1).

**Zusammenfassende Ergebnisse.** An 17 isolierten Kaninchenherzen wurden insgesamt 88 Versuche mit Stromstößen durchgeführt. Die Elektrokution erfolgte mit Wechselstrom von 25—65 V, 30—150 mA, während 1—5 sec.

In 62 Fällen stellte sich deutliches und anhaltendes Flimmern ein. 13mal führte der Stromstoß zu nur kurzdauerndem Flimmern, weitere 13 Einzelversuche ergaben nur ein ganz schwaches oder überhaupt keines.

Zur Behebung des Kammerflimmerns wurde hier nur das Abstellverfahren angewandt. Die Unterbrechung des Coronardurchflusses erfolgte sowohl sofort nach dem Stromstoß als auch nach kurzer Wartezeit von maximal $1^1/_2$ min. Die Temperatur der Nährlösung betrug beim Wiederbeginn der Perfusion jeweils 30—31°. Sie wurde erst im Verlauf

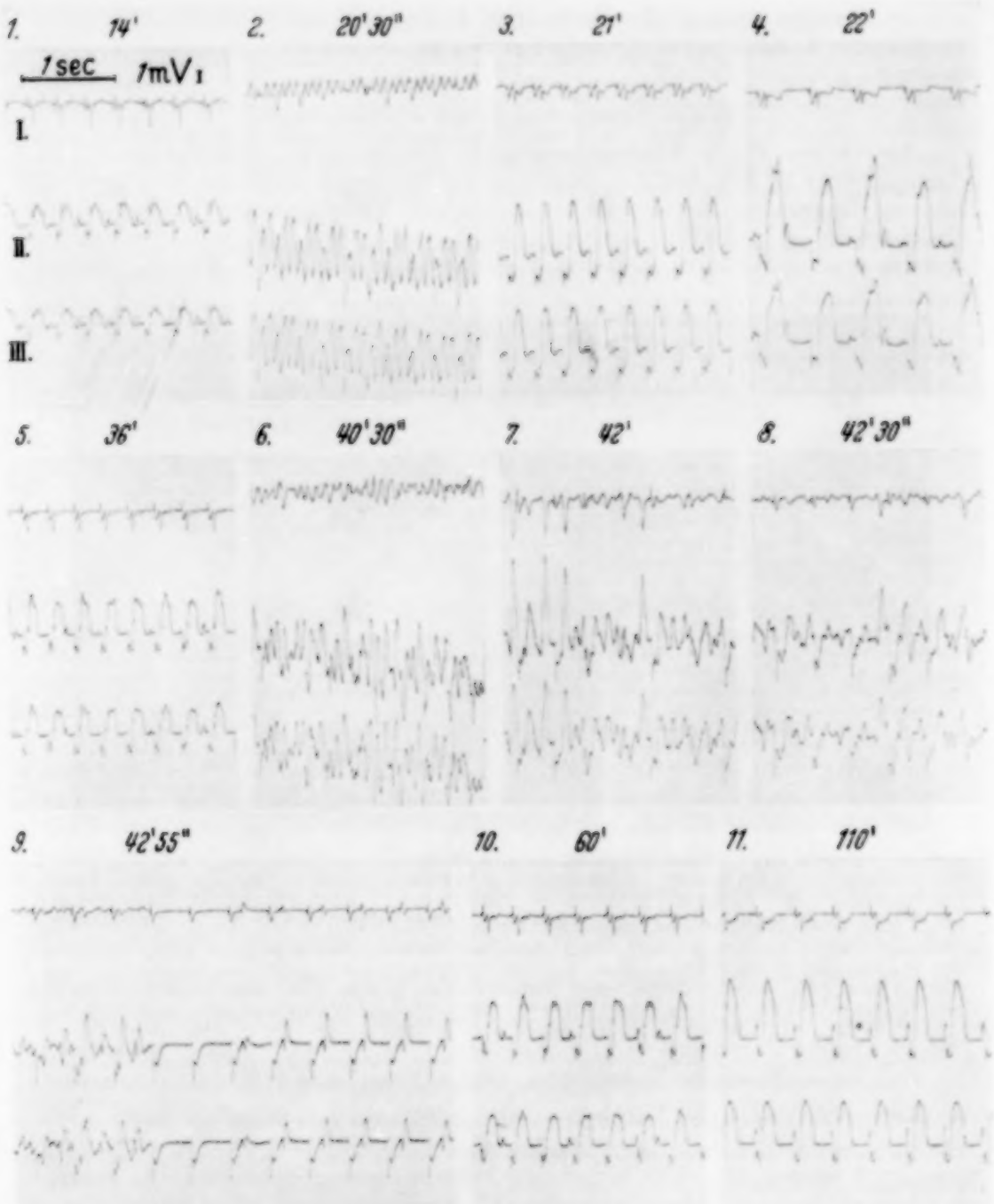


Abb. 2. Versuch Nr. 2. EKG-Ausschnitte. Die angegebenen Zeiten entsprechen denjenigen der Abb. 1. Die Ausschnitte 1—4 zeigen den Verlauf des ersten Entflimmerungsversuches, im 5. sehen wir die weitgehende Erholung im EKG. Die Ausschnitte 6—10 geben die zweite Entflimmerung am gleichen Herzen wieder, im 9. konnte der Übergang selbst festgehalten werden. Abschnitt 11 zeigt das letzte EKG, welches nach zwei weiteren Stromstößen kurz vor Abschluß des Versuches aufgenommen wurde

weniger Minuten wieder auf den Ausgangswert gebracht. Im Verlauf der ganzen Versuchsserie haben wir die Abstellzeiten von minimal 30 sec bis maximal 23 min gesteigert.

Tabelle 1

| Zeit | | Herzfrequenz nach EKG | Herzamplituden cm | Coronardurchfluß cm³/min |
|---|---|---|---|---|
| 14 min | Temperatur der Nährlösung 39,2° | 190 | 2,5 | 20 |
| 19 min | | 193 | 3,0 | 18,5 |
| 20 min | Stromstoß 65 V, 130 mA, 5 sec | Flimmern 600—800 | 0 | |
| 20 min 05 sec | Unterbrechung der Nährlösungszufuhr | | | 0 |
| 20 min 50 sec | Entflimmerung eingetreten. Sofort Wiedereinschalten des Coronar-Durchflusses. Temperatur 30° | | | |
| 21 min | Temperatur der Nährlösung 30° | 210 | kurzdauernd 4,5 | 42 |
| 22 min | Vorübergehende Rhythmusstörungen | 120 | 1,7—2,8 | 25 |
| 25 min | Umschaltung auf Normaltemperatur | | | |
| 36 min | Temperatur 39,2°. Rhythmusstörungen weitgehend behoben | 210 | 2,2 | 17 |
| 40 min | Stromstoß 65 V, 130 mA, 5 sec | Flimmern 600—800 | 0 | |
| 40 min 05 sec | Unterbrechung des Coronardurchflusses bis 42 min 55 sec, während dieser Zeit stetige Abnahme der Flimmerfrequenz | | | |
| 42 min 55 sec | Entflimmerung eingetreten. Sofort Wiedereinschalten des Coronardurchflusses. Temperatur 31° | 145 | < | 54 |
| 45 min | Rhythmusstörungen | 110 | 1,0—1,6 | 22 |
| 48 min 30 sec | Umschaltung auf Normaltemperatur 39,2° | | | |
| 60 min | Rhythmusstörungen weitgehend behoben | 185 | 2,1 | 16 |
| 63 min | Stromstoß 65 V, 130 mA, 5 sec. Dieser führt zu einem flimmerähnlichen Zustand, welcher innerhalb 15 sec verschwindet. Dieser Flimmerversuch gilt als negativ | | | |
| 63 min 15 sec | | 346 | | |
| 63 min 30 sec | | 276 | | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Zeit | | Herzfrequenz nach EKG | Herzamplituden cm | Coronardurchfluß cm³/min |
|---|---|---|---|---|
| 70 min | Temperatur 39,2° | 186 | 1,1 | 13 |
| 82 min | | 188 | 0,9 | 12 |
| 83 min | Stromstoß 65 V, 130 mA, 5 sec | Flimmern 600—800 | 0 | |
| 83 min 10 sec | Unterbrechung des Coronardurchflusses für 2 min | | | |
| 85 min | Entflimmerung eingetreten | | | |
| 85 min 10 sec | Wiedereinschalten des Coronardurchflusses. Temperatur 31° | 158 | < | 36 |
| 90 min | Umschalten auf Normaltemperatur 39,2° | | | |
| 110 min | Wegen deutlicher Abnahme von Herzfrequenz, Herzamplitude und Coronardurchfluß wird hier der Versuch abgebrochen. Das Herz zeigt makroskopisch keine Ödeme | 150 | 0,4 | 8 |

In der folgenden Auswertung wurden nur die 62 Einzelversuche mit deutlichem Flimmererfolg berücksichtigt, da nur diese sich für eine weitere Untersuchung und zur Beurteilung der Entflimmerung durch Perfusionsstop eigneten.

1. Diese Methode führte in 57 von 62 Fällen, also rund 93%, zur Entflimmerung. Der Übergang zur rhythmischen Herzaktion konnte in vielen Fällen im EKG festgehalten werden. Die negativen Ergebnisse fanden wir vorwiegend zu Beginn der Serie, bei Unterbrechungszeiten bis zu 3 min.

2. Die Zeitdauer vom Beginn des Perfusionsstops bis zur Entflimmerung im EKG variierte zwischen 15 sec und 5 min. Sie betrug im Durchschnitt 1 min 35 sec.

3. Die Entflimmerung im EKG war nicht gleichbedeutend mit der Erholung der Herzaktion im Mechanogramm. Abgesehen von der Einwirkung der leichten Abkühlung um 8—10° nach Wiederbeginn der Perfusion (im Sinne leichter Rhythmusstörungen), fanden wir sofortiges Wiedereinsetzen der vollen Herzaktion nur bei einer Unterbrechung des Zuflusses von höchstens 1 min 30 sec. Bei längeren Unterbrechungszeiten nahm die Erholungszeit im Mechanogramm ungefähr linear zu. Bei Unterbrechungszeiten von mehr als 6 min trat deutliche Erholung der Herzaktion in 6 von 21 Fällen erst nach Injektion von 1 cm³ Nor-Adrenalin 1:10000 ins Zuleitungssystem ein. Bei dem längsten

Ernährungsstop der Serie von 23 min reichte auch dies nicht mehr zur völligen Wiederherstellung der Herzaktion aus.

4. Die Menge des Coronardurchflusses lag in der Größenordnung zwischen 20 und 40 $cm^3$ pro Minute. Sie war in erster Linie direkt proportional dem Druck. Im Verlauf der Versuche sank diese, wie auch die Höhe des Ausschlages im Mechanogramm, kontinuierlich innerhalb von 1—2 Std auf etwa $^1/_3$ des Ausgangswertes ab. Wir erklärten uns dies als hauptsächlich durch zunehmende Ödematisierung des Herzens bedingt, welche allerdings äußerlich nur selten sichtbar war.

Dennoch zeigte sich ein immer wiederkehrendes Verhalten. Während und kurz nach dem Stromstoß nahm der Coronardurchfluß jeweils deutlich ab, versiegte fast augenblicklich beim erfolgten Perfusionsstop, um bei Wiederfreigabe des Zuflusses auf das Doppelte bis Dreifache des Ausgangswertes vor Flimmereintritt anzusteigen. Der Ausgleich erfolgte erst wieder im Verlaufe von 2—5 min. Direkte Zusammenhänge zwischen Herzamplitude und Coronardurchfluß konnten in dieser Serie nicht festgestellt werden.

5. Die Interpretierung der EKG-Ableitungen gestaltete sich insofern schwierig, als bei der genannten Methodik mit Stahlklämmerchen und -häkchen als Elektroden kein gewohntes Kurvenbild resultierte. Immerhin registrierten wir jeweils nach Isolierung des Herzens eine erste Kontrollaufnahme mit 3 Ableitungen, bevor wir den elektrischen Strom auf das Herz einwirken ließen. Somit konnten wir jedes Herz gewissermaßen testen und alle weiteren Aufnahmen im Verlaufe der Versuche mit der ersten vergleichen. Ganz eindeutig konnten das Herzkammerflimmern, der Übergang vom Flimmern in die rhythmische Herzaktion sowie die jeweilige Herzfrequenz festgehalten werden. Weiterhin beobachteten wir in vereinzelten Fällen bei Unterbrechungszeiten von mehr als 6 min ein vorübergehend vollständiges Fehlen von Aktionspotentialen bei nachheriger ebenso vollständiger Erholung. In keinem Falle sahen wir bei unserer Versuchsanordnung einen Wiederbeginn des Flimmerns beim Wiedereinschalten der Durchströmungsflüssigkeit, gleichgültig wie lange die Unterbrechung gedauert hatte (im Gegensatz zu den Angaben von Wiggers bzw. Dirken et al.). Wir erklären diesen Unterschied damit, daß wir bei unseren Versuchen bei Wiederbeginn der Perfusion die Locke zunächst leicht abkühlten. Auch später aufgetretene leichte Rhythmusstörungen konnten jeweils durch wiederholte Abkühlung auf etwa 30° behoben werden.

6. Bei Kontrollversuchen wurde das Flimmern bei unverändertem Coronardurchfluß bis zu 15 min belassen. Es blieb unverändert weiter bestehen, und es darf als höchst unwahrscheinlich gelten, daß bei einmal deutlichem Flimmern nach unseren relativ starken Stromstößen spontane Entflimmerung möglich war.

### *B. Entflimmerung durch Abkühlung der Nährlösung*

**Auszug aus einem Versuchsprotokoll.** Versuch Nr. 47. ♂ Kaninchen 3,2 kg. Numalnarkose (s. Abb. 3 u. 4). Operatives Vorgehen wie üblich. Durchströmung des isolierten Herzens mit Locke nach v. MURALT und 10% Pferdeserum-Zusatz, sauerstoffgesättigt, Druck 80 cm Wasser, Normaltemperatur der Durchströmungsapparatur und der Nährlösung 39,2—39,5°. Beginn der Zeitschreibung 5 min nach der Isolierung des Herzens (s. Tabelle 2).

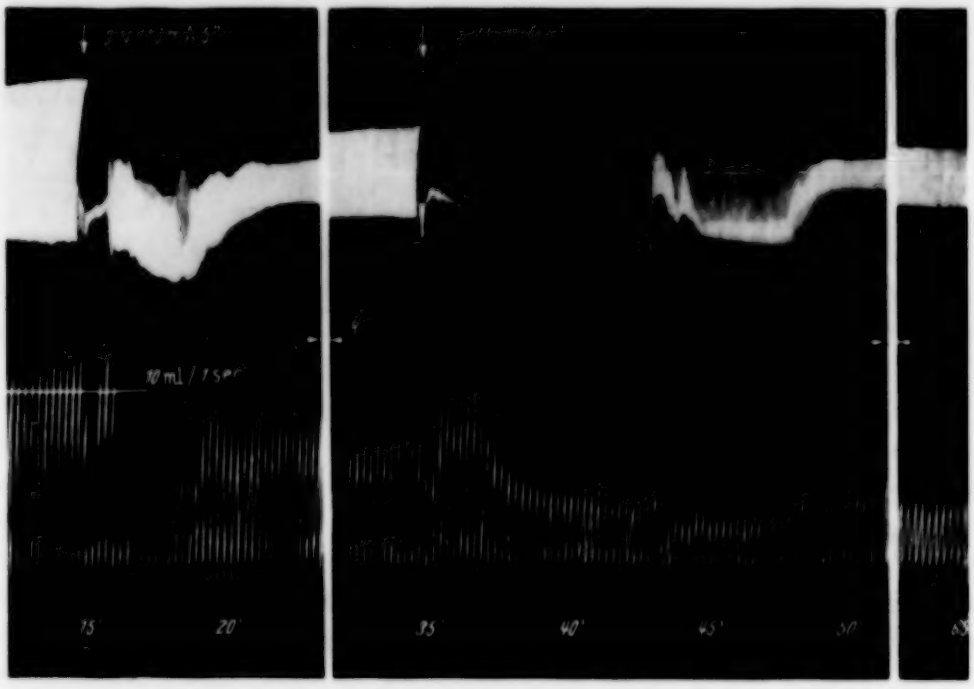


Abb. 3. Versuch Nr. 47. Stromstöße bei 15 und 35 min. Beginn der Abkühlung auf 30 bzw. 21° C bei 16 und 37 min. Entflimmerung eingetreten bei 16 min 20 sec bzw. bei 43 min 15 sec. Dauer der Abkühlung 3 min im ersten und 11 min im zweiten Fall. Normaltemperatur 39,2° C

Im letzten Flimmerversuch (Stromstoß bei 68 min) ist innerhalb 15 min 30 sec nach Beginn der Abkühlung keine Entflimmerung eingetreten, er wird als negativ gewertet.

Die „Abstellmethode" (bei 85 min wurde der Coronardurchfluß unterbrochen) war hier auch nach langdauernder erfolgloser Abkühlung noch erfolgreich.

**Zusammenfassende Ergebnisse.** Von 12 Kaninchen im Gewicht zwischen 2,5 und 4 kg (sowohl männlichen wie weiblichen Tieren) wurde das Herz isoliert und durch Stromstöße von 30—60 V, 40—240 mA, während 1—5 sec zum Flimmern gebracht. Insgesamt wurden 47 Flimmerversuche ausgeführt. 40mal stellte sich deutliches und anhaltendes Flimmern ein. Sieben Stromstöße blieben erfolglos.

Bei der Auswertung wurden wiederum nur die 40 Einzelversuche mit deutlichem Kammerflimmern berücksichtigt.

Zur Entflimmerung kühlten wir zu verschiedenen Zeiten nach dem Stromstoß (einmal sofort, zur Hauptsache nach einer Wartezeit von

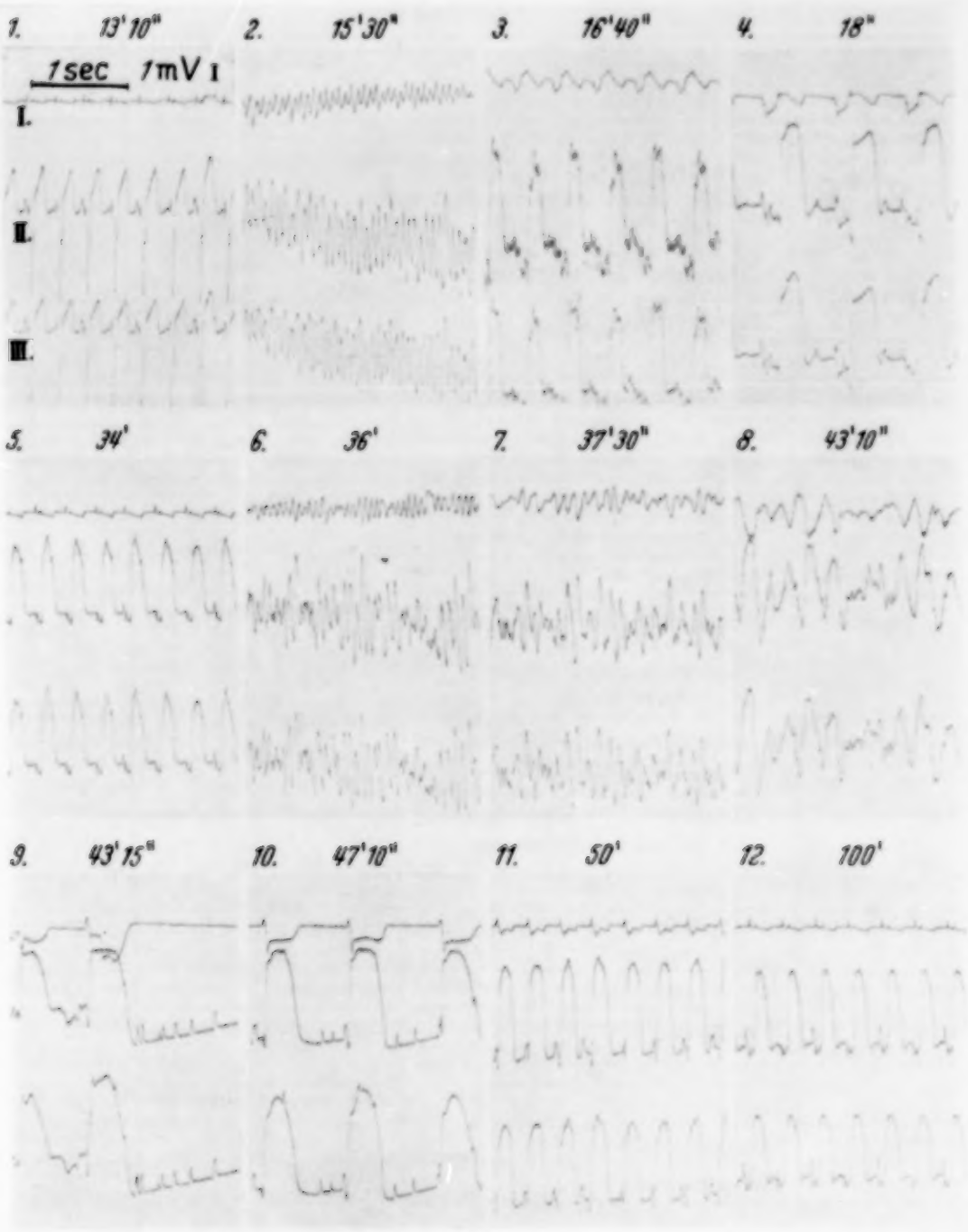


Abb. 4. Versuch Nr. 47. EKG-Ausschnitte. Die angegebenen Zeiten entsprechen denjenigen der Abb. 3. Die Ausschnitte 1—5 zeigen den Verlauf des ersten, 6—11 den des zweiten Entflimmerungsversuches. Der Ausschnitt 12 gibt das EKG wieder, welches nach Behebung eines weiteren Kammerflimmerns am gleichen Herzen bei 100 min kurz vor Abschluß des Versuches aufgenommen wurde

1—2 min, in einem Einzelfall erst nach 9 min) die Nährlösung mehr oder weniger stark ab. Die Ausgangstemperatur („Normaltemperatur") lag

Tabelle 2

| Zeit | | Herzfrequenz nach EKG | Herzamplituden cm | Coronardurchfluß $cm^3$/min |
|---|---|---|---|---|
| | Nach 10—15 min hat sich das Herz weitgehend vom Operationstrauma erholt; Frequenz, Amplitude und Coronardurchfluß sind stabilisiert | | | |
| 10 min | Temperatur 39,2° | 200 | 3,8 | 46 |
| 13 min | | 205 | 4,3 | 48 |
| 15 min | Stromstoß 50 V, 110 mA, 5 sec | Flimmern 800—900 | 0 | |
| 15 min 30 sec | | 800—900 | 0 | 28 |
| 16 min | Abkühlung auf 30° | 800—900 | 0 | 50 |
| 16 min 20 sec | Entflimmerung eingetreten | | | |
| 16 min 30 sec | Temperatur 30° | 155 | 2,5 | 32 |
| 18 min | Versehentlich ist die Temperatur weiter abgesunken auf 24°. Auftreten von Rhythmusstörungen | 82 | 2,0—2,9 | 26 |
| 19 min | Umschaltung auf Normaltemperatur. Mit zunehmender Temperatur Erholung der Herztätigkeit und Verschwinden der Rhythmusstörungen | | | |
| 34 min | Temperatur 39,2° | 190 | 2,5 | 32 |
| 35 min | Stromstoß 50 V, 110 mA, 5 sec | Flimmern 800—900 | 0 | 25 |
| 35 min 30 sec | Temperatur 39,2° | 800—900 | 0 | 42 |
| 36 min 30 sec | Temperatur 39,2° | 800—900 | 0 | 42 |
| 37 min | Abkühlung auf 21° (allmählich) | | | |
| 38 min | Temperatur 24° | 500—600 | 0 | 26 |
| 39 min | Temperatur 22° | 400—500 | 0 | 24 |
| 40 min | Temperatur 21° | 400—450 | 0 | 22,5 |
| 42 min | Temperatur 21° | 350—400 | 0 | 20 |
| 43 min 15 sec | Entflimmerung eingetreten. Aktion mit ausgesprochenen Rhythmusstörungen (sowohl Reizbildung wie Reizleitung betreffend), welche bis zur Wiedererwärmung andauern | 30 | 3,0 | 19 |
| 43 min 30 sec | | 38 | 1,3 | 10 |
| 47 min | Temperatur 21° | 66 | 0,6—2,4 | 16 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Zeit | | Herzfrequenz nach EKG | Herzamplituden cm | Coronardurchfluß cm³/min |
|---|---|---|---|---|
| 48 min | Umschaltung auf Normaltemperatur | | | |
| 50 min | Temperatur 38° | 180 | 0,9 | 22 |
| 67 min | Temperatur 39,5° | 190 | 1,6 | 18 |
| 68 min | Stromstoß 50 V, 120 mA, 5 sec | Flimmern 800—900 | 0 | 17 |
| 68 min 30 sec | Temperatur 39,5° | 800—900 | 0 | 8 |
| 69 min 30 sec | Abkühlung auf 36° | 800—900 | 0 | 18 |
| 84 min 30 sec | Temperatur 36° | 800—900 | 0 | 14 |
| 85 min | Unterbrechung des Coronardurchflusses für 5 min 50 sec | | | |
| 90 min 45 sec | Entflimmerung eingetreten | | | |
| 90 min 50 sec | Wiedereinschalten des Coronardurchflusses. Temperatur 35°. In den folgenden Minuten nochmals ordentliche Erholung der Herzaktion | | | |
| 97 min | Umschaltung auf Normaltemperatur | | | |
| 100 min | Temperatur 39,5°. Letzte Kontrolle | 180 | 0,3 | 14 |

zwischen 38 und 39,5° C. Die Dauer der Abkühlung betrug je nach Entflimmerungserfolg im allgemeinen zwischen 3 und 15 min.

In der Tabelle 3 haben wir die Entflimmerungserfolge nach dem Grad der Abkühlung kategorisiert. Wenn nach 10 min keine Entflimmerung eingetreten war, wurde der Versuch als negativ gewertet.

1. Bei einer Abkühlung der Nährlösung auf 31—35° konnte in 4 von 11 Einzelversuchen (= 36%) das elektrisch erzeugte Kammerflimmern behoben werden. Bei der Abkühlung auf 26—30° waren 3 von 10 Versuchen (= 30%) erfolgreich. Bei noch stärkerer Abkühlung unterhalb 25° trat in allen Fällen die Entflimmerung ein.

Tabelle 3

| Abkühlung der Nährlösung auf | Anzahl der Einzelversuche | Entflimmerung | |
|---|---|---|---|
| | | positiv | negativ |
| 31—35° C | 11 | 4 | 7 |
| 26—30° C | 10 | 3 | 7 |
| 21—25° C | 10 | 10 | 0 |
| 15—20° C | 9 | 9 | 0 |

Von den insgesamt 14 Einzelversuchen, bei denen die Abkühlungsmethode erfolglos war, konnte durch anschließende Unterbrechung des Coronardurchflusses noch in 12 Fällen Entflimmerung erzielt werden.

2. Die Dauer vom Beginn der Abkühlung bis zur Entflimmerung im EKG war im allgemeinen etwas länger als die entsprechenden Zeiten

beim Perfusionsstop in der obigen Serie. Wir fanden hier folgende Durchschnittszeiten: bei der ersten Kategorie (31—35°) 2 min 45 sec, bei der zweiten (26—30°) 3 min 20 sec, bei der dritten (21—25°) 3 min 35 sec. Erst bei der vierten Kategorie (Abkühlung auf 16—20°) erreichten wir eine Durchschnittszeit von 1 min 33 sec, bei Einzelwerten zwischen 15 sec und 2 min 30 sec.

3. Die simultane Registrierung von EKG und Mechanogramm zeigte, wie praktisch gleichzeitig mit der Entflimmerung das Herz, wenn auch in reduziertem Maße, sich zu kontrahieren begann. Je nach Ausmaß der Abkühlung konnten wir im Mechanogramm eine entsprechende Frequenzabnahme wie auch z. T. sehr ausgesprochene Rhythmusstörungen beobachten. Diese blieben solange deutlich bestehen, bis die Nährlösung wieder erwärmt wurde, und verschwanden dann im allgemeinen innerhalb weniger Minuten. Sobald die Nährlösung die „Normaltemperatur" erreichte, wurden die Ausschläge im Mechanogramm wieder regelmäßig, wenn sie auch gegenüber dem Ausgangswert geringere Amplituden aufwiesen. Auch diese nahmen aber im Verlaufe weiterer 10—15 min wiederum bis auf ungefähr doppelte Werte zu und zeigten damit deutlich die Erholung der Herztätigkeit an.

4. Wie beim Mechanogramm zeigte sich auch bei der Registrierung des Coronardurchflusses eine kontinuierliche Abnahme auf $^1/_3$—$^1/_4$ der Ausgangswerte während Versuchsdauern von 1—2 Std. Ohne Zusatz von Pferdeserum zur Nährlösung waren diese Erscheinungen noch deutlicher, wohl infolge vermehrter Ödematisierung des Herzens.

Nahmen wir auch hier die Ausschläge vor Flimmerbeginn als Ausgangswerte an, so fanden wir, wie bei der obigen Serie A, sofort nach dem Stromstoß eine kurzdauernde Abnahme der Durchflußmenge innerhalb von 15—20 sec, anschließend eine Zunahme um 20—30%, welche bis zum Beginn der Abkühlung andauerte. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Kontraktur des Herzmuskels während des Stromstoßes zu einer Verengerung der Gefäßlumina führte, daß aber nach Beendigung derselben eine Lähmung und damit Erweiterung der Coronararterien eintrat, welche auf die Abkühlung wieder prompt mit Verengerung reagierte. Je nach der Stärke der Abkühlung war diese zweite Verminderung des Durchflusses verschieden stark ausgeprägt, wurde aber besonders deutlich bei Temperaturen unterhalb 25°, wo wir Reduktionen bis zu 50% fanden.

Nach Umschaltung auf „Normaltemperatur" ging mit der Frequenzsteigerung wiederum eine Zunahme des Coronardurchflusses einher. Obschon während der jeweils eingehaltenen Erholungszeit von 12—15 min die Herzamplituden im Mechanogramm noch deutlich zunahmen, gingen die Durchflußmengen während der gleichen Zeitspanne wieder leicht zurück, was wir auf die oben bereits erwähnte zunehmende Ödematisierung des Herzmuskels zurückführten.

5. Die Methodik der EKG-Ableitungen blieb gleich wie oben, ebenso die daraus resultierende Deformierung des Kurvenbildes. Dessenungeachtet konnten aber doch der Eintritt und der Verlauf des Flimmerns, wie auch in vielen Fällen die Entflimmerung selbst, festgehalten werden. Besonders auffallend war dabei, daß dieser Übergang zur rhythmischen Herzaktion nicht mehr schlagartig, sondern nach vorgängiger allmählicher Abnahme der Flimmerfrequenz mehr oder weniger fließend erfolgte.

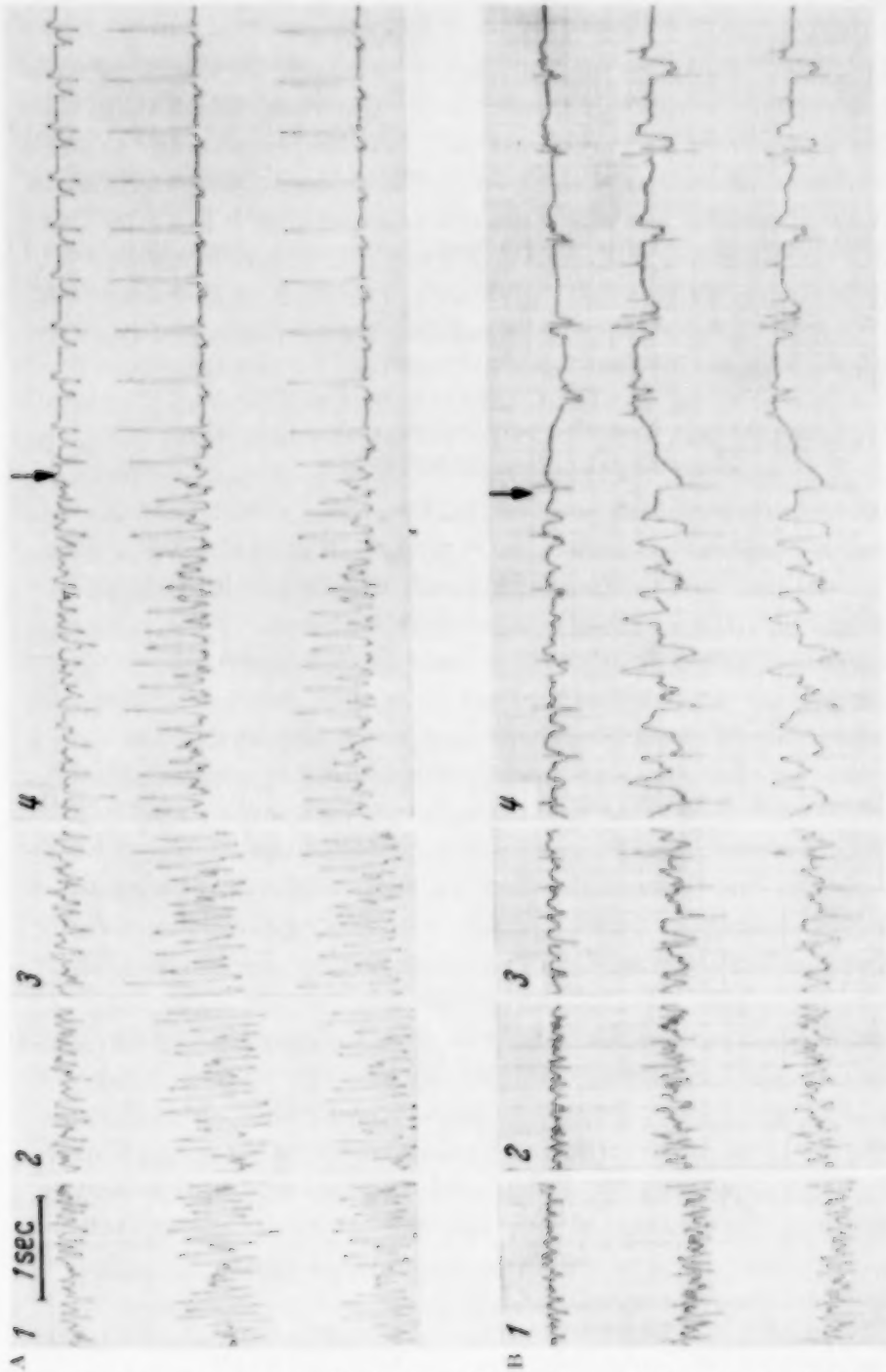


Abb. 5. Diese Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der beiden Methoden zur Entflimmerung des isolierten Kaninchenherzens im EKG: A bei Unterbrechung des Coronardurchflusses; B bei Abkühlung der Nährlösung. Die Ausschnitte A wurden dem Versuch Nr. 10 entnommen (♂ Kaninchen 3,7 kg, Stromstoß von 65 V, 120 mA, 2 sec) und zwar Abschnitt 1. 1 min 30 sec, 2. 2 min 30 sec, 3. 3 min 30 sec und 4. 4 min 35 sec nach Flimmereintritt. Der Perfusionsstop erfolgte 1 min nach dem Stromstoß. Die Ausschnitte B entstammen dem Versuch Nr. 43 (♂ Kaninchen 4,0 kg, Stromstoß von 30 V, 90 mA, 2 sec). Die einzelnen EKG wurden aufgenommen: das 1. 1 min, das 2. 2 min 30 sec, das 3. 3 min und das 4. 3 min 40 sec nach erfolgtem Stromstoß. Die Abkühlung von 38,2 auf 21° C erfolgte 2 min nach Flimmereintritt

Bei starker Abkühlung (unterhalb 20°) war in einzelnen Fällen auch hier ein vollständiges Verschwinden der Aktionspotentiale in allen 3 Ableitungen festzustellen, in einem Einzelfall zeigten nur die Vorhöfe in der Ableitung I einen vorübergehenden Stillstand.

In allen diesen Einzelversuchen trat aber nach Erwärmung der Nährlösung innerhalb weniger Minuten wieder die volle Herzaktion mit zunehmender Steigerung der Frequenz und der Amplitude ein.

Die Rhythmusstörungen, welche schon aus dem Mechanogramm ersichtlich waren, zeigten sich ebenfalls besonders deutlich in den EKG-Ableitungen. Schon geringgradige Abkühlung führte zu Störungen der Reizbildung und der Reizleitung; es traten Vorhof-Kammer-Dissoziationen auf. Solche Erscheinungen waren bei Temperaturen unterhalb 25° besonders deutlich.

### II. Versuche am Ganztier mit intraaortaler Injektion eines abgekühlten Blutersatzes

Entsprechende, noch nicht publizierte Versuche wurden schon von Fischer und Fröhlicher durchgeführt, wobei in vereinzelten Fällen die Wiederherstellung des Herzschlages durch intrakardiale Applikation einer Mischung von ACh und ATP an der Katze gelang.

Nach den am isolierten Herzen gemachten Erfahrungen war es unser Bestreben, mit Hilfe der Abkühlungsmethode auch beim Ganztier auf möglichst schonende Weise zum Ziel zu kommen: Das Versuchstier soll nach Elektrokution und eingetretenem Kammerflimmern soweit wiederhergestellt werden, daß es seine normalen Lebensfunktionen wieder aufnehmen kann. Von der Annahme ausgehend, daß nicht in erster Linie das Herz, sondern die Vulnerabilität des Gehirns den Ausschlag über Erfolg oder Nichterfolg gibt, legten wir besonderes Gewicht auf die Kontrolle der Gehirnfunktion, fortlaufend registriert durch das EEG. In verschiedenen Arbeiten haben Opitz und Schneider et al. die Verhältnisse der Ernährung des Gehirns wie dessen Verhalten gegenüber Ischämie und Anoxie eingehend studiert. Ihre Versuche mit perakuter Anoxie und Ischämie zeigten erwartungsgemäß, daß der Faktor Zeit die entscheidende Rolle spielt. Bei totaler Ischämie (d. h. vollständiger Unterbrechung der Atmungs- wie der Nähr- und Spülfunktionen des Blutes) fanden Opitz und Schneider (1950) folgende Durchschnittszeiten:

| | |
|---|---|
| Erste Veränderungen im EEG . . . . | nach 4—6 sec |
| Krämpfe, Bewußtseinsverlust . . . . | nach 8—12 sec |
| Verschwinden der Rindenpotentiale . . | nach 10—19 sec |
| Verschwinden des Cornealreflexes . . . | nach 35—45 sec |
| Auftreten der Schnappatmung . . . . | nach 1—8 min |
| Lähmung des Vaguszentrums . . . . . | nach etwa 4 min |

Sie fanden eine weitgehende Übereinstimmung sowohl bei Katzen- wie bei Kaninchenversuchen und konnten ungefähr gleichlautende

Resultate auch beim Menschen ableiten. Irreparable Schäden an der Hirnrinde stellten sich bereits nach 3 min ein, in den basalen Ganglien nach 4 min und in der Vierhügelplatte nach 4—6 min. Sie gelangten ferner zu der Auffassung, daß der Sauerstoffvorrat im Blut und Gewebe der grauen Substanz nach 5—8 sec totaler Ischämie vollständig aufgebraucht sei, daß aber schon eine minimale Restströmung von Blut genüge, um die Wiederbelebungszeit erheblich zu verlängern.

Hinsichtlich der Nährfunktion des Blutes erwies sich neben dem Sauerstoff der Antransport von Glucose als mengenmäßig wichtigster Energielieferant, dies besonders unter anaeroben Bedingungen. Bei Berücksichtigung aller fördernden wie hemmenden Einflüsse zeigte sich die Glucosereserve des Gehirns unter anoxischen Verhältnissen als für 3—5 min ausreichend für die Aufrechterhaltung der Zellfunktionen. Der Vergleich zwischen reiner Anoxie und Ischämie zeigte die Bedeutung auch der Spülfunktion des Blutes. Bei perakuter Anoxie trat Bewußtseinsverlust nach 8—12 sec ein; bis zur Erholung innerhalb der Wiederbelebungszeit dauerte es 10—20 sec. Bei Ischämie ging das Bewußtsein ebenso rasch verloren, dagegen kam es erst nach 1—8 min wieder zur Erholung. Reine Anoxie lähmte ebenso rasch wie totale Ischämie, Ischämie schädigte und tötete aber rascher. Mit Ablauf der Wiederbelebungszeit ging der Bereich reversibler Schädigungen zu Ende, hier lag also die Grenze zwischen Leben und Zelltod. Die Wiederbelebungszeit wiederum wurde mit zunehmender Temperatur kürzer und umgekehrt mit abnehmender Temperatur verlängert.

Für die Beurteilung unserer EEG-Ableitungen stützten wir uns auf die Angaben von Opitz und Kreuzer (1955), wobei wir von ihnen folgende Definitionen übernommen haben:

*Freies Intervall.* Zeit vom Beginn der totalen Ischämie bis zum Auftreten der ersten Symptome einer Störung (wobei der Beginn für uns gleichbedeutend ist mit dem Eintreten des Kammerflimmerns nach erfolgter Elektrokution).

*Lähmungszeit.* Zeit vom Beginn des Kammerflimmerns bis zum Verschwinden der Hirnpotentiale im EEG.

*Lähmungsintervall.* Zeit vom Verschwinden der Hirnpotentiale bis zum Wiederbeginn der Sauerstoff-(bzw. Blut-)Zufuhr.

*Wiederbelebungszeit.* Zeit der totalen Ischämie, nach der noch eine vollständige Erholung möglich ist.

*Erholungslatenz.* Zeit vom Wiederbeginn der Sauerstoff- (bzw. Blut-) Zufuhr bis zum Wiederauftreten der Hirnpotentiale.

*Erholungszeit.* Zeit vom Beginn der Sauerstoff- (bzw. Blut-) Zufuhr bis zum Erscheinen des normalen EEG-Bildes.

Das normale EEG-Bild des nichtnarkotisierten Kaninchens kann nach Opitz und Kreuzer folgendermaßen beschrieben werden: Neben

den charakteristischen, aber wenig konstanten Feldeigenströmen (FES) und den schnellen, oben und unten zugespitzten Wellen mit der Frequenz von 12—18 Hz treten vor allem die annähernd sinusförmig verlaufenden Potentiale von 4—6 Hz auf, die wegen ihrer auffallenden Konstanz und wegen der Ähnlichkeit mit dem α-Rhythmus beim Menschen nach Berger als Grundrhythmus aufgefaßt werden. Wurde das ruhig sitzende Kaninchen aufgeschreckt, so verschwanden die trägen Potentiale der FES. Der Grundrhythmus kam dabei rein zum Durchbruch, occipital stärker als präzentral (sog. α-Aktivierung). Gleichzeitig mit dessen Hervortreten zeigten sich eine Frequenzsteigerung auf 6—8 Hz und eine Amplitudenabnahme. Der Grundrhythmus war bei allen Kaninchen gleich, während die FES individuell stark wechselten.

Nach Opitz und Kreuzer zeigte das EEG bei ihren Ischämieversuchen folgenden typischen Verlauf: Der Grundrhythmus beherrschte bis zum Verschwinden der Potentiale das Bild. Nach 7 sec traten einige träge Potentiale auf, die nur wenige Sekunden dauerten und occipital stärker waren. Etwa bei 9—10 sec stellten sich Augenrollen und Krämpfe ein, bei etwa 13 sec sank die Amplitude des Grundrhythmus auf die Hälfte ($= G_{0,5}$). Von da an näherte sich die Amplitude allmählich der Nullinie, die sie meistens bei etwa 25—30 sec erreichte ($= G_0$). Nach Aufhören der Potentiale und auch innerhalb der Erholungslatenz waren hie und da pulssynchrone niedrige Potentiale und häufig Schnapppotentiale bemerkbar, dies vor allem in der präzentralen Ableitung.

Die totale Ischämie dauerte bei diesen Versuchen 70—75 sec. Bereits wenige Sekunden nach der Wiederfreigabe des Kreislaufes traten die ersten nicht näher definierbaren Potentiale auf ($= P_+$). Bald darauf stellten sich hohe, träge Erholungspotentiale ein, die occipital stärker ausgeprägt waren, dazu atemsynchrone Potentiale mit besonderer Ausbildung präzentral. Zwischen 30 und 60 sec kam der Cornealreflex wieder zum Vorschein, bei durchschnittlich 43 sec wurden die ersten sicheren Zeichen des Grundrhythmus festgestellt ($= G_+$), der aber erst nach etwa 180 sec seine alte Höhe erreichte und das Bild wieder beherrschte ($= G_{voll}$). Erst nach 5—10 min trat wieder das normale Bild des EEG auf.

Zusammenfassend und gemäß obigen Definitionen ergaben sich folgende Durchschnittszeiten bei einer Ischämie-Dauer von 70—75 sec:

| | |
|---|---|
| Freies Intervall . . . . | bis 7 sec |
| Lähmungszeit . . . . | 25—30 sec |
| Lähmungsintervall . . | 35—50 sec |
| Erholungslatenz . . . . | für $P_+$ wenige sec |
| | für $G_+$ 43 sec |
| Erholungszeit . . . . . | 5—10 min |

Die eigentliche Wiederbelebungszeit wurde bei der stets gleichgehaltenen Ischämie-Dauer nicht geprüft.

Mit diesen Versuchen war die Frage nach dem Zeitpunkt der wirklichen Erholung aber nicht entschieden. THORN et al. fanden im Verhalten von $p_H$ und Milchsäure im Gehirn den besten Indicator für das Fortschreiten der Erholung. Diese beiden Werte erreichten die Norm bei Hypoxiezeiten von 60 und 120 sec allerdings erst nach 15 bzw. 30 min.

Einen weiteren Beitrag zur Frage der Hirnschädigung bei Mangelzuständen leistete am hiesigen Institut CERUTTI (1957). Er brachte Kaninchen in einen Zustand schwerster Oligämie, registrierte das EEG und legte besonderes Gewicht auf die cytologischen Frühuntersuchungen am Hirnstamm. Nachdem die Gehirne eine in ihrer Dauer wechselnde Oligämie (zwischen 0 und 25 min) erlitten hatten, wurden sie in situ vorfixiert und anschließend histologisch verarbeitet. Die cytologischen Untersuchungen an fünf ausgewählten Regionen des Hirnstammes ergaben charakteristische Früh- (3—6 min), Mittel- (6—16 min) und Spätveränderungen (16—25 min).

Dabei fand CERUTTI nach ungefähr 14 min das Gros der Zellen der Mehrzahl der untersuchten Nuclei schwer morphologisch verändert, wobei die Formatio reticularis und der N. Deiters besonders schwer betroffen waren. Er nannte dies die „hohe Stufe", nach deren Überschreiten unweigerlich der Tod des Gesamtorganismus eintreten müsse. Mit anderen Worten betrug beim Kaninchen mit hochgradiger Oligämie die Wiederbelebungszeit bis höchstens 14 min.

Unseren eigenen Versuchen am Ganztier legten wir folgende Fragestellung zugrunde:

1. Wie ist der Verlauf im EEG: A. bei vorübergehender Unterbrechung des arteriellen Blutstromes durch eine Aortenklemme, B. beim elektrisch erzeugten und durch Behandlung wieder beseitigtem Kammerflimmern?

2. Hat die Abkühlungsmethode in modifizierter Anwendung auch beim Ganztier mit elektrisch erzeugtem Kammerflimmern Aussicht auf Erfolg? Welches ist eine Möglichkeit der erfolgreichen Applikation, welches der bestwirksame Grad der Abkühlung?

3. Wie verhalten sich EEG und Blutdruck?

4. Bestehen berechtigte Aussichten, auch beim Menschen mit Herzkammerflimmern durch solches Vorgehen lebensrettend eingreifen zu können?

## *Methodik*

**Allgemeines.** Versuchstiere: ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts von durchschnittlich 3—4 kg Gewicht, Narkose mit 0,5 cm³ Numal-„Roche" pro kg Körpergewicht intravenös.

**A. Vorversuche.** Unser erstes Ziel war, das Verhalten des EEG bei plötzlichem, vollständigem Kreislaufstillstand und seiner Wiederherstellung, wie wir es beim Kammerflimmern und dessen Beseitigung zu erwarten haben, am Ganztier zu

studieren. Durch Eröffnung des Thorax legten wir die Aorta frei, um für eine bestimmte Zeit durch Abklemmen derselben den gesamten Kreislauf unterbrechen zu können. EEG und EKG wurden *durchgehend* registriert, nicht aber der Blutdruck.

**B. Hauptversuche.** Unser Hauptziel war, durch einen Stromstoß Kammerflimmern zu erzeugen und darauf durch Injektion von abgekühltem Blutersatz in die Aorta das Herz zu entflimmern und gleichzeitig bis zu dessen Wiederherstellung einen minimalen künstlichen Kreislauf zu unterhalten. An objektiven Daten wurden durchwegs EKG, EEG und Blutdruck registriert.

Abb. 6. Anordnung der EEG-Elektroden

Bei den ersten Versuchen eröffneten wir wiederum den Thorax, um zur Aorta zu gelangen, wobei wir eine Kanüle fest in dieselbe einbauten.

Bei weiteren Versuchen nahmen wir die Injektion mit einer ganz feinen Kanüle an einer Record-Spritze vor. Schließlich verzichteten wir auf die Eröffnung des Thorax und injizierten in die hirnwärts abgeklemmte A. carotis, nachdem wir eine T-förmige Kanüle in dieselbe eingebunden hatten. Die letzte Stufe in unserem Vorgehen erreichten wir durch Einführen eines Polyäthylenkatheters Charrière Nr. 5 durch die rechte A. carotis in die Aorta. Durch diesen ließ sich leicht und ohne weitere Verletzungsgefahr injizieren, vorausgesetzt nur, daß er während des Versuches durchgängig blieb.

**C. Versuche mit völliger Wiederherstellung der Tiere.** Sollte die Entflimmerung innert nützlicher Frist erreicht, Kreislauf und Atmung wieder hergestellt sein, so konnte es keine besonderen Schwierigkeiten mehr bieten, das Tier operativ zu versorgen und aus der Narkose aufwachen zu lassen, vorausgesetzt, daß der Thorax nicht eröffnet worden war. Auch bei diesen Versuchen wurden durchgehend EKG, EEG und Blutdruck registriert.

**Präparationen und Versuchsanordnungen.** *1. EEG-Registrierungen.* Unser Vorgehen war bestimmt durch die Angaben von OPITZ und KREUZER. Durch einen medialen Längsschnitt wurde die Kopfhaut durchtrennt und die knöcherne Schädelkalotte über einen Bereich von etwa 4 zu $2^1/_2$ cm freipräpariert.

Mit einem feinen Trepanbohrer wurden 6 Löcher vorgebohrt, in welche die plangeschliffenen Messingschrauben etwa 2 mm tief als Elektroden auf die unverletzte Dura zu liegen kamen. Die Abmessungen wurden stets gleichgehalten: beidseits paramedian 5 mm von der Längsnaht entfernt, je etwa 5 mm vor bzw. hinter der Kranznaht, sowie weitere 15 mm caudal von derselben.

Mit den Messingschrauben waren sechs feine, isolierte Kupferdrahtlitzen durch genau angepaßte Lotringe fest verbunden, zur Überleitung auf die Apparatur. Über den angelegten EEG-Elektroden wurde die Kopfhaut wieder zusammengenäht. Die Ableitungen erfolgten bipolar, deren Bezeichnung wurde in allen Versuchen gleichgehalten: I = präzentral — zentral rechts, II = zentral — occipital rechts, III = präzentral — zentral links, und IV = zentral — occipital links.

Für die Registrierung diente uns wiederum der EKG-4 Kanal-Direktschreiber Mingograf 42 der Firma Elema, Stockholm (Sirewa), versehen mit einem EEG-Vorverstärker, ganz vorzüglich.

*2. EKG-Registrierungen.* Unter dem Stromstoß reagierten die Tiere mit überaus starken Zuckungen. Wir mußten also auch hier festsitzende und gleichbleibende Elektroden anbringen. Mit etwa 2 cm langen Kanülenspitzen, an isolierten Kupferdraht gelötet, durchstachen wir eine kleine Hautfalte und fixierten die Spitze mit einem Stück Kork. Drei solche Elektroden brachten wir am Thorax an, zwei basale je 2—3 cm parasternal links und rechts auf Höhe der 3. Rippe sowie eine apikale Elektrode 3—4 cm parasternal links im 5—6 ICR. Somit konnten wir gleichzeitig 3 Ableitungen registrieren, deren Benennung in Anlehnung an die drei klassischen Extremitätenableitungen erfolgte:

I = basal links — basal rechts; II = basal rechts — apikal; III = apikal — basal links.

Nach vorgängiger Kontrolle sämtlicher EEG- und EKG-Ableitungen sowie Eichung derselben haben wir jeweils während der Versuche auf 1 EEG verzichtet und dafür synchron mit den übrigen die Ableitung II des EKG registriert.

*3.* Für die *Elektrokution* brachten wir beidseits am Thorax etwa 2 cm parasternal auf einer Länge von 4—5 cm je eine dicke Injektionskanüle unter die Haut. Beide Nadeln waren direkt mit der Stromquelle verbunden. Als solche diente auch hier Wechselstrom, der durch einen stufenlosen Transformer reguliert und durch einen Druckschalter für eine genau umschriebene Zeit auf das Tier verabfolgt werden konnte.

*4.* Der *Blutdruck* wurde aus der A. femoralis des rechten Beines blutig gemessen und auf dem Kymographen gleichzeitig mit den Signalen für EEG und EKG sowie solchen für die Markierung der Stromstöße und die Zeitschreibung registriert.

Die *Zeitschreibung* begann mit 0 nach Beendigung sämtlicher Vorarbeiten, für die wir nach Verabreichung des Narkoticums im allgemeinen $1^1/_2$—2 Std brauchten.

*5.* Am *Hals* legten wir durch einen langen Medianschnitt die Trachea frei. Bei allen Versuchen mit eröffnetem Thorax banden wir eine Glaskanüle in die Trachea ein zur künstlichen Beatmung. Bei den späteren Versuchen ohne Eröffnung des Thorax bereiteten wir ebenfalls alles vor, um gleich anschließend nach erfolgtem Stromstoß mit der künstlichen Sauerstoff-Atmung beginnen zu können. Diese wurde dann jeweils wieder abgebrochen, sobald sich Kreislauf und Spontanatmung erholt hatten.

Bei den Tieren, die wir zwecks weiterer Nachkontrolle nach dem Versuch aus der Narkose aufwachen lassen wollten, gebrauchten wir zur Tracheotomie eine Luersche Doppelkanüle Nr. 1. Auf den Versuch der Intubation haben wir von vornherein verzichtet.

Gedachten wir die Injektion des abgekühlten Blutersatzes durch die A. carotis vorzunehmen, wurde eine T-förmige Glaskanüle in diese eingebunden. Sollte durch die rechte Carotis ein Katheter in die Aorta eingeführt werden, so unterbanden wir das Gefäß möglichst weit hirnwärts, eröffneten es caudal davon und führten den genannten Katheter unter leichten Drehbewegungen langsam soweit ein, bis wir auf die Aortenklappen stießen. Dann zogen wir diesen $^1/_2$—1 cm zurück und fixierten ihn im Gefäß durch Umschnürung. Bis zum Beginn der Injektion blieb der Katheter durch eine Klemme gut verschlossen.

*6. Eröffnung des Thorax.* Die besten Erfahrungen machten wir mit der Längsspaltung des ganzen Sternums und nachheriger Spreizung der kranialen Partie mit einem Rippenspreizer. Die minimale Blutung ließ sich leicht stillen. Das Thymus-Fettgewebe wurde mit einem Faden umschlungen und beiseite gezogen,

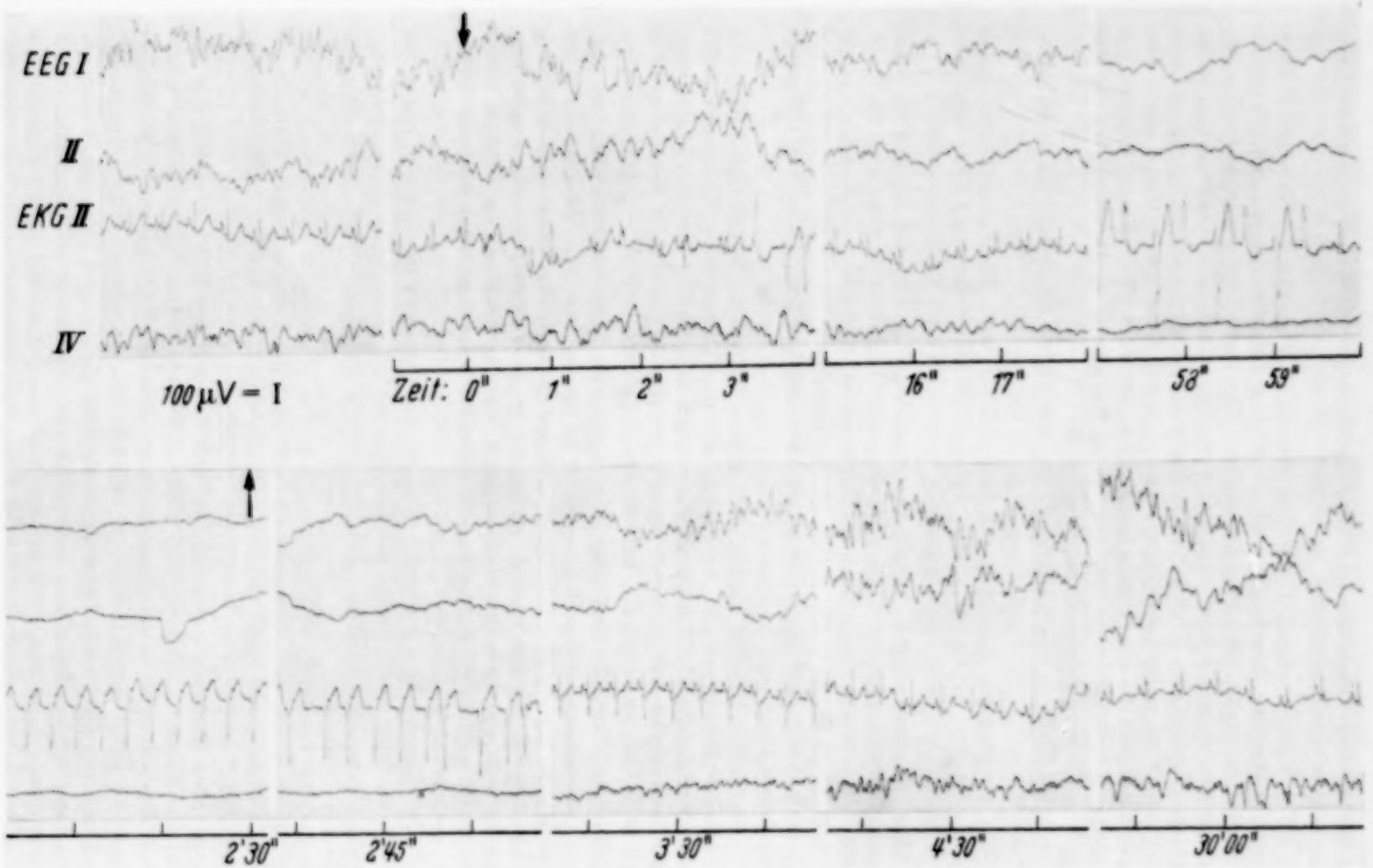


Abb. 7. Ausschnitte aus dem Versuch Nr. 23. Es wurden registriert: EEG I. und II., EKG II. und EEG IV. Die Zeitschreibung begann im Moment, da der Kreislauf durch die Aorten-Klemme unterbrochen wurde. Bei 2 min 30 sec wurde die Klemme wieder entfernt. Bei 3 min und 20 min 30 sec wurde prophylaktisch je 1 cm³ Nor-Adrenalin intravenös injiziert

wodurch die Aorta leicht freizulegen war. Um diese während der weiteren Manipulationen etwas zu fixieren, wurde sie mit einem dicken Faden lose umschlungen. So konnten wir bei den Vorversuchen leicht die Aorten-Klemme anbringen, wie auch bei den ersten Hauptversuchen die verstellbare Flügelkanüle oder die dünne Injektionskanüle einführen. Eine Manipulation am Herzen selbst haben wir sorgfältigst vermieden, es wurde im Perikard und im umliegenden Mediastinalgewebe belassen.

7. Als *Blutersatz* zur intraaortalen Injektion gebrauchten wir die gleiche Locke-Lösung nach v. Muralt wie schon bei den isolierten Herzversuchen zur Perfusion. Diese wurde vorgängig mit reinem Sauerstoff durchperlt und dann in einem Thermostat oder in einem Eisbad auf die gewünschte Temperatur abgekühlt. Die Injektion erfolgte zunächst mit einem immer gleichbleibenden Druck, entsprechend dem gemessenen Blutdruck des jeweiligen Versuchstieres, rhythmisch in 15—20 Stößen pro Minute. Bei den letzten Versuchen haben wir die gleicherweise vorbereitete Lösung mit einer 50 $cm^3$ Record-Spritze stoßweise direkt von Hand eingespritzt.

### *A. Vorversuche am Ganztier*

**Auszug aus einem Versuchsprotokoll.** Versuch Nr. 23. ♀ Kaninchen 4,6 kg. Numalnarkose (s. Abb. 7). Wie in der Methodik beschrieben, werden die Elektroden für EEG und EKG angebracht. In die linke, hirnwärts abgebundene V. jugularis wird zur allfälligen intravenösen Injektion eine Glaskanüle eingebunden, ebenso in die Trachea eine Kanüle zur künstlichen Sauerstoff-Beatmung. Sodann wird der Thorax eröffnet und unter Schonung des Herzens die Aorta ascendens freipräpariert. Zeitschreibung beginnt im Moment des Abklemmens der Aorta, etwa $1^1/_2$ Std nach Beginn der Numalnarkose (s. Tab. 4).

**Zusammenfassende Ergebnisse.** An 6 ausgewachsenen Kaninchen wurden bei eröffnetem Thorax und künstlicher Sauerstoffbeatmung EKG und EEG fortlaufend registriert. Das Hauptgewicht lag dabei auf der Feststellung der Veränderungen in den Aktionspotentialen bei vorübergehend vollständig unterbrochenem Kreislauf. Insgesamt wurde 12mal durch eine Aortenklemme der große Kreislauf unterbunden. Die Zeiten des totalen Kreislaufstops variierten zwischen 2 min 30 sec und 5 min. Im besonderen wurde im EEG darauf geachtet, nach welcher Zeitdauer die Amplituden auf halbe Werte absanken und wann sie vollständig verschwanden. Desgleichen konnte festgehalten werden, nach wie langem Kreislaufstillstand überhaupt noch eine Erholung im EEG möglich war, wann die ersten Ausschläge wieder auftauchten, nach welcher Zeit die Amplituden wiederum halbe Anfangswerte aufwiesen und schließlich, ob und wann das EEG wiederum den Eindruck „normal" hinterließ.

1. Im *EEG vor Versuchsbeginn* (durchschnittlich $1^1/_2$ Std nach Numal intravenös) traten neben den aperiodischen, trägen und großen Wellen der FES sowie dem sinusförmigen Grundrhythmus nach Berger vor allem die schnellen oben und unten zugespitzten Wellen mit der Frequenz 12—16 Hz und den Amplituden von 100—200 $\mu$V hervor.

2. Der *Kurvenverlauf im EEG gleich nach dem Anlegen der Aortenklemme* war bei allen Tieren sehr regelmäßig. Das Absinken der

Tabelle 4

| Zeit | | Herzfrequenz nach EKG | EEG |
|---|---|---|---|
| | Kontrollen vor und nach ausgeführter Operation | 164 | aperiotische, träge große Wellen (FES)<br>F. 2—3 Hz<br>P. 300—400 $\mu$V<br>dazwischen schnelle Wellen oben und unten zugespitzt:<br>F. 12—16 Hz<br>P. 100—200 $\mu$V<br>Grundrhythmus:<br>F. 4—8 Hz<br>P. 50—100 $\mu$V<br>(vorwiegende in Abl. II und IV) |
| 0 sec | Abklemmen der Aorta, vorübergehende Rhythmusstörungen im EKG | | |
| 15—20 sec | | 164 | $P_{0,5}$, sowohl schnelle Wellen wie Grundrhythmus, keine FES |
| 55—60 sec | | 90 | allmähliches Verschwinden der Potentiale |
| 1 min 30 sec | | 200 | keine P. |
| 2 min | | 208 | keine P. |
| 2 min 30 sec | Aortenklemme entfernt | 198 | keine P. |
| 2 min 45 sec bis 2 min 50 sec | | 184 irregulär | langsames Wiederauftreten deutlicher Potentiale |
| 3 min | Prophylaktisch 1 cm³ Nor-Adrenalin 1:10000 intravenös | | |
| 3 min 30 sec | | 185 | $P_{0,5}$ |
| 4 min | | 180 | zunehmende Erholung |
| 4 min 30 sec | | 175 | Potentiale 100—200 $\mu$V, dazwischen vereinzelt hohe Zacken |
| 10 min | | 150 | „Eindruck normal" |
| 20 min | | 147 | „Eindruck normal" |
| 20 min 30 sec | 1 cm³ Nor-Adrenalin 1:10000 intravenös | | |
| 25 min | | 154 | „Eindruck normal" |
| 30 min | | 150 | „Eindruck normal" |
| 60 min | Abschluß des Versuches | 142 | „Eindruck normal" |

Ausschläge auf halbe Amplitudenwerte erfolgte mit nur geringen Abweichungen innerhalb 25—30 sec, nach durchschnittlich 60 sec verschwanden die Wellen vollständig. Definitionsgemäß lag also die *Lähmungszeit* (vom Versuchsbeginn bis zum Verschwinden der Hirnpotentiale) bei 60 sec.

3. Nur in 7 von den 12 Einzelversuchen konnten wir nach Kreislaufunterbrechungen zwischen 2 min 30 sec und 3 min 45 sec nach Wiederfreigabe desselben eine Erholung im EEG beobachten. In 3 Versuchen tauchten wohl nach einer Latenzzeit von 1—2 min wieder Wellen und Zacken im EEG auf, aber auch nach längeren Beobachtungen ergaben sich keine normalen Bilder mehr. Zweimal, bei Unterbrechungen von 4 und 5 min, trat unmittelbar der Tod des Tieres ein.

Das *Lähmungsintervall* (Zeit vom Verschwinden der Hirnpotentiale bis zum Wiederbeginn der Sauerstoffzufuhr) betrug demnach im Maximum 2 min 45 sec. Oder mit anderen Worten: die *Wiederbelebungszeit* (Zeit der totalen Anoxie, nach der noch eine vollständige Erholung möglich ist) erreichte bei diesen Versuchen einen Höchstwert von 3 min 45 sec.

4. Für die *Erholungslatenz* (Zeit vom Wiederbeginn der Blutzufuhr bis zum Wiederauftreten der Hirnpotentiale) fanden wir in den sieben genannten Einzelversuchen mit positivem Ergebnis Zeiten zwischen 20 sec und 1 min 15 sec, im Mittel 44 sec.

5. Die eigentliche *Erholungszeit* (vom Wiederbeginn der Blutzufuhr bis zum Erscheinen des normalen EEG-Bildes) zeigte sich je nach Tier recht verschieden lang. Eine unmittelbare Abhängigkeit von der Dauer der Kreislaufunterbrechung konnte überraschenderweise nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Hier wurden Zeiten zwischen 2 und 13 min gemessen, wobei die objektive Beurteilung, was nun als Erholungszeit zu betrachten sei, keineswegs einfach ist.

6. Die Ableitung des EKG direkt von der Brustwand machte auch bei eröffnetem Thorax keinerlei Schwierigkeit. Im Zusammenhang mit der Blutrückstauung nach Abklemmen der Aorta beobachteten wir Rhythmusstörungen wie auch zum Teil enorme Zunahmen der Amplituden. Solche Veränderungen gingen jedoch mit der Freigabe des Blutstromes im allgemeinen sehr rasch zurück. Immerhin war in 2 Versuchen, einmal während der Kreislaufunterbrechung nach 4 min, ein zweites Mal nach vorausgegangener ordentlicher Erholung im EEG, Kammerflimmern aufgetreten. Im ersten Fall gelang es uns, allein durch Umspülen des freipräparierten Herzens mit physiologischer Kochsalzlösung von Zimmertemperatur nach 6 min 30 sec Entflimmerung herbeizuführen.

Das Ausbleiben von regelmäßigen Zacken im EEG sowie das Auftreten von Muskelkrämpfen zeigten dann aber das Absterben des Tieres

an, obschon nach zweimaliger intravenösen Injektion von je 1 cm³ Nor-Adrenalin 1:10000 nach weiteren 10 min vorübergehend wieder ein normales EKG registriert werden konnte.

### *B. Hauptversuche am Ganztier*

**Beispiel eines Versuchsprotokolles.** Versuch Nr. 62. ♂ Kaninchen 2,85 kg. Numalnarkose (s. Abb. 8—11). Anbringen der Elektroden für EKG und EEG sowie für die Stromstöße wie oben beschrieben. Einbinden der Trachealkanüle zur künstlichen Beatmung. Messung des Blutdruckes aus der A. femoralis rechts. Einführen des Polyäthylenkatheters durch die rechte A. carotis in die Aorta.

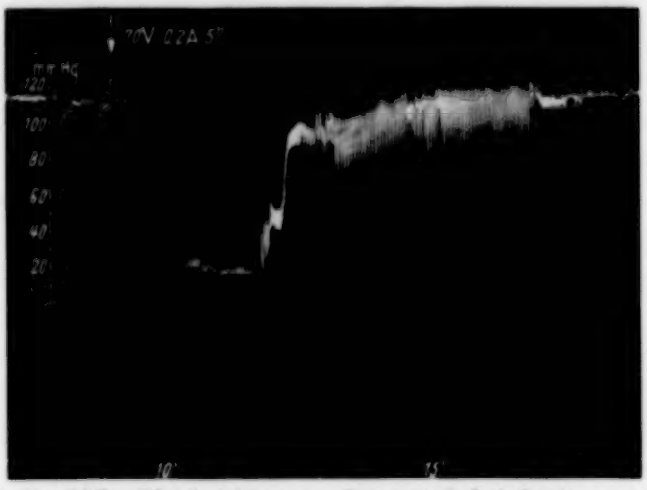


Abb. 8. Versuch Nr. 62/I. Blutdruckkurve. Stromstoß bei 9 min, anschließend sofort künstliche Beatmung bis 17 min. 1 min nach Flimmereintritt Beginn der stoßweisen Injektion von Locke, Temperatur 3° während 1 min 30 sec durch Katheter in die Aorta, Verbrauch 20 cm³. Entflimmerung eingetreten bei 10 min 55 sec

Kontrolle der Rectal-Temperatur während des Versuches. Keine Eröffnung des Thorax. Zeitschreibung beginnt 2 Std nach Numal intravenös (s. Tabelle 5).

Abschluß des Versuches bei normaler Funktion von Kreislauf und Atmung. In dessen Verlauf haben wir die längste Dauer eines bestehenden Kammerflimmerns beobachtet (6 min 10 sec nach dem Stromstoß bei 45 min), nach welchem noch eine Erholung eingetreten ist.

**Zusammenfassende Ergebnisse.** In Fortsetzung der obigen Versuche am Ganztier haben wir bei zunächst gleichem operativen Vorgehen, statt der Unterbrechung des arteriellen Blutstromes mittels Aortenklemme, das Herz durch Elektrokution zum Flimmern gebracht. Bei insgesamt 12 Kaninchen im Gewicht zwischen 2,7 und 4,0 kg stellten wir 22 Stromstoß-Versuche an. Bei 8 Tieren legten wir durch Eröffnung des Thorax unter künstlicher Beatmung Herz und Aorta frei. An den übrigen 4 Tieren experimentierten wir bei geschlossenem Thorax und spontaner Atmung. Zur Elektrokution gebrauchten wir Wechselstrom von 70—110 V, 0,2—0,45 A während jeweils 5 sec. In 18 Fällen trat prompt es und anhaltendes Flimmern ein. Sowohl im EKG wie im steilen Blutdruckabfall konnte dies festgestellt werden. Führte der Stromstoß nicht zum Flimmern, so blieb der Blutdruck vorübergehend erhöht.

Tabelle 5

| Zeit | | BD mm Hg | Herzfrequenz nach EKG | EEG |
|---|---|---|---|---|
| | EKG- und EEG-Aufnahmen vor und nach Versuchsbeginn | | | vereinzelte aperiodische träge, große Wellen (FES) P. 300—400 μV |
| 0 min | Rectaltemperatur 35,8° | | | vorwiegend schnelle Wellen, oben und unten zugespitzt P. 50—150 μV F. 12—16 Hz Grundrhythmus (BERGER) P. 60—120 μV F. 4—6 Hz |
| 5 min | | 115 | 210 | |
| 9 min | Stromstoß 70 V, 200 mA, 5 sec, sofort anschließend künstliche Sauerstoffbeatmung | ↙ | Flimmern | |
| 9 min 20 sec | | 0 | 800—900 | $P_{0,5}$ |
| 9 min 40 sec | | 0 | 800—900 | $P_0$ |
| 10 min | Beginn der Therapie: Locke von Temperatur 3° stoßweise durch Katheter in Aorta injiziert; maximaler Druck 25 mm Hg, Dauer der Injektion 1 min 30 sec, Verbrauch 20 cm³ | 25 | Abnahme der Flimmerfrequenz | keine P. |
| 10 min 40 sec | | | 560 | keine P. |
| 10 min 53 sec | Ende des Flimmerns, vollständiges Fehlen von Potentialen im EKG | | 0 | keine P. |
| 11 min 40 sec | Erster Kammerkomplex im EKG, anschließend Vorhof-Kammer-Dissoziation | | | |
| 11 min 45 sec | Erste spontane Blutdruckzacken | ↗ | | |
| 12 min 10 sec | | | 158 | keine P. |
| 12 min 25 sec | | 80 | 158 | $P_+$ |
| 12 min 30 sec | | 100 | | |
| 13 min 30 sec | | 100 | 200 | $P_{0,5}$ |
| 16 min | | maximal 120 | 212 | beginnende Normalisierung |

Tabelle 5 (Fortsetzung)

| Zeit | | BD mm Hg | Herzfrequenz nach EKG | EEG |
|---|---|---|---|---|
| 17 min | Ende der künstlichen Beatmung | | | |
| 23 min | | 110 | 215 | Eindruck „normal" |
| 29 min | | | 210 | Eindruck „normal" |
| 36 min | Rectaltemperatur 32,5° | 105 | 215 | Eindruck „normal" |
| 44 min | | 100 | 210 | Eindruck „normal" (P. 50—100 $\mu$V) |
| 45 min | Stromstoß: 70 V, 200 mA, 5 sec, sofort anschließend künstliche Sauerstoffbeatmung | ↙ | Flimmern | |
| 45 min 25 sec | | 0 | 800—900 | $P_{0,5}$ |
| 45 min 55 sec | | 0 | 800—900 | $P_0$ |
| 46 min 15 sec | Beginn der Therapie: Locke, Temperatur 3° stoßweise während 3 min 45 sec in Aorta injiziert; maximaler Druck 30 mm Hg, Verbrauch 50 cm³ | bis 30 | | vereinzelte aperiodische Zacken im Verlauf der Therapie |
| 46 min 40 sec | Deutliche Abnahme der Flimmerfrequenz im EKG | | 500—600 | vereinzelte Zacken |
| 51 min 10 sec | Ende des Flimmerns, Vorhof-Kammer-Dissoziation | | | |
| 51 min 15 sec | Auftreten regelmäßiger Kammerkomplexe im EKG, gleichzeitig erste spontane Blutdruckzacken | ↗ | | |
| 51 min 30 sec | Herzaktion wieder regelmäßig | | 145 | vereinzelte aperiodische Zacken |
| 51 min 45 sec | | 30 | 150 | vereinzelte aperiodische Zacken |
| 52 min 30 sec | | 55 | 120 | |
| 55 min | Ende der künstlichen Beatmung | | | $P_+$ |
| 61 min | | 100 | 110 | $P_+$ |
| 67 min | Rectaltemperatur 31,5° | 95 | 170 | $P_+$ |
| 70 min | | 95 | 185 | $P_{0,5}$ |
| 76 min | | 95 | 185 | annähernd normalisiert |

Tabelle 5 (Fortsetzung)

| Zeit | | BD mm Hg | Herzfrequenz nach EKG | EEG |
|---|---|---|---|---|
| 101 min 30 sec | Rectaltemperatur 30,5° | 95 | 190 | Eindruck „normal" doch haben die Potentiale gegenüber dem Versuchsbeginn um $^1/_4$—$^1/_3$ abgenommen |
| 105 min | Stromstoß: 70 V, 200 mA, 5 sec; sofort anschließend künstliche Beatmung | ↙ | Flimmern | |
| 105 min 15 sec | | 0 | 800—900 | $P_{0,5}$ |
| 105 min 40 sec | | 0 | 800—900 | $P_0$ |
| 107 min 30 sec | Beginn der Therapie: Locke, Temperatur 3° stoßweise während 2 min 25 sec in Aorta injiziert; maximaler Druck 20 mm Hg (Katheter schlecht durchgängig), Verbrauch 20 $cm^3$ | bis 20 | | während der Injektion vereinzeltes Auftreten von aperiodischen Zacken |
| 109 min 35 sec | Ende des Flimmerns, Auftreten einer Serie reiner Vorhofzacken | | | |
| 109 min 40 sec | Erste Kammerkomplexe, Vorhof-Kammer-Dissoziation, erste spontane Blutdruckzacken | ↗ | | |
| 110 min 30 sec | Wieder regelmäßige Herzaktion, Blutdruckanstieg | | 142 | keine P. |
| 114 min | Wieder Spontanatmung | | | |
| 116 min | | 95 | 155 | keine P. |
| 121 min | | 110/100 | 154 | $P_+$ |
| 126 min | | 95 | 180 | $P_{0,5}$ |
| 138 min | Rectaltemperatur 30° | 85 | 180 | weitgehend normalisiert |

Im Falle von nur kurzdauerndem Flimmern und spontaner Entflimmerung kehrte er innerhalb maximal 20 sec zur Norm zurück. Um die Möglichkeit einer spontanen Entflimmerung auszuschließen, haben wir darum in jedem Fall bis zum Beginn der Therapie jeweils mindestens 1 min, schrittweise zunehmend bis maximal 2 min 30 sec nach dem Stromstoß zugewartet.

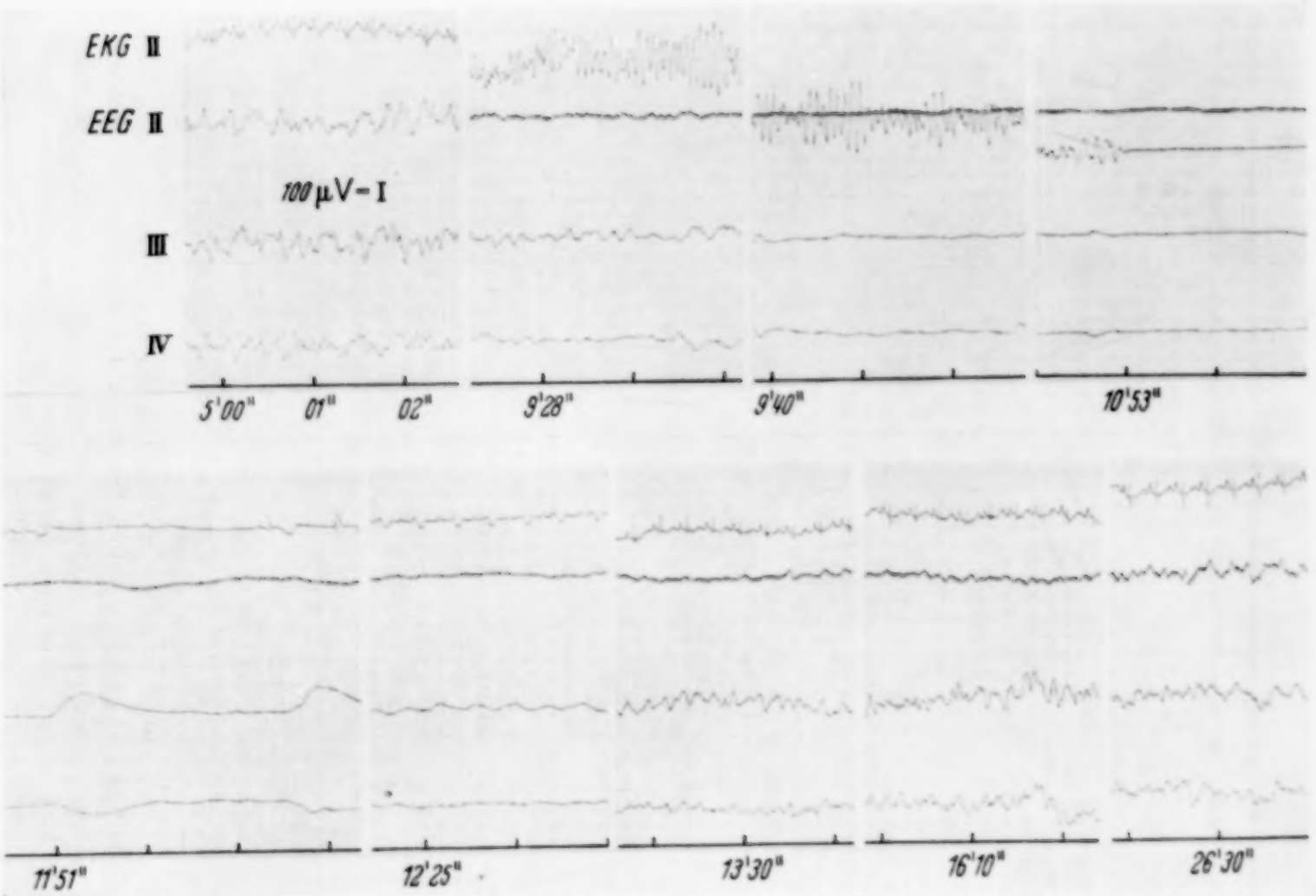


Abb. 9. Versuch Nr. 62/I. EKG- und EEG-Ausschnitte. Die Zeitangaben entsprechen der Skala der Abb. 8. Die einzelnen Abschnitte zeigen der Reihe nach: Die Aktionsströme vor Versuchsbeginn, das Absinken der EEG-Ausschläge bei bestehendem Herzflimmern auf die Hälfte der Amplituden, das Verschwinden der EEG-Zacken, den Übergang des Kammerflimmerns in den Herzstillstand und die verschiedenen Phasen der Erholung sowohl der Herzaktion wie auch des EEG. — Die Ableitung II des EEG weist eine Wechselstromstörung auf

1. Es blieb ohne Einfluß auf den Entflimmerungserfolg, ob wir bei eröffnetem Thorax die abgekühlte Nährlösung direkt oder bei geschlossenem Thorax mittels Polyäthylenkatheter durch die rechte A. carotis in die Aorta injizierten. Die Injektion mußte aber so oder anders in die Aorta selbst erfolgen. Beim Versuch des Einspritzens von abgekühltem Blutersatz in die linke A. carotis, welches Vorgehen wir an 2 Tieren versuchten, konnten wir das Herz nicht zur Entflimmerung bringen. Wohl erreichten wir einen vorübergehenden Druckanstieg im arteriellen System bis zu 40 mm Hg, das Kammerflimmern wurde aber nicht wesent-

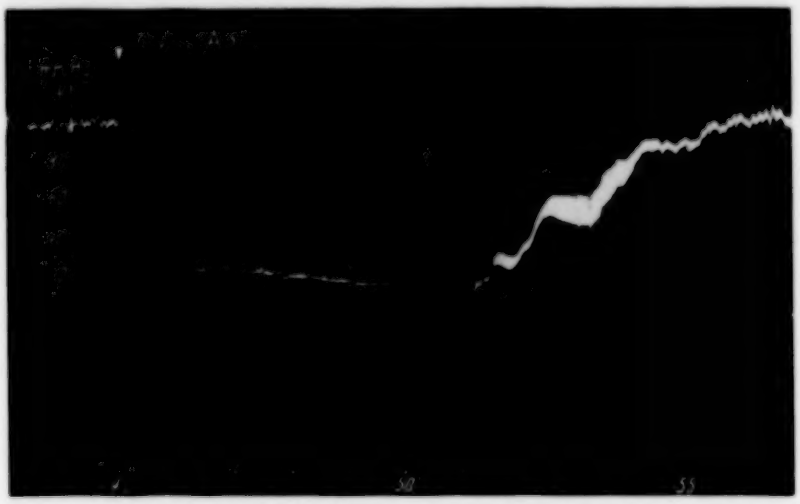

Abb. 10. Versuch Nr. 62/II. Blutdruckkurve. Stromstoß bei 45 min, anschließend sofort künstliche Sauerstoffbeatmung bis 55 min. 1 min 15 sec nach Flimmereintritt Beginn der stoßweisen Injektion von Locke, Temperatur 3° während 3 min 45 sec durch Katheter in die Aorta. Verbrauch 50 cm³. Entflimmerung eingetreten bei 51 min 10 sec. Dauer des Kammerflimmerns 6 min 10 sec

lich beeinflußt. Hingegen genügte dieser minimale Kreislauf, um im EEG ein kurzdauerndes Wiederauftreten von Aktionspotentialen auszulösen (s. Abb. 12).

2. Bei den übrigen 16 Einzelversuchen erreichten wir insgesamt 14mal die Entflimmerung des Herzens, nur 11mal aber eine Erholung im EEG. Die Mißerfolge bei der Entflimmerung waren alle auf technische Mängel zurückzuführen (Verstopfen der Kanüle oder des Katheters). Das Ausbleiben der Erholung im EEG trotz Wiederherstellung des rhythmischen Herzschlages erklärte sich in 2 Fällen aus dem bereits eingetretenen Hirntod, einmal verblutete das Tier infolge Verletzung der Aorta.

3. Der Grad der vermutlich erfolgreichen Abkühlung war uns aus den Versuchen am isolierten Herzen bekannt. Gute Resultate erzielten wir dort bei Temperaturen von 20° C und darunter. Entsprechend gingen wir auch am Ganztier vor und kühlten die zu injizierende Nährlösung zunächst auf 20° ab. Mit dieser Temperatur erreichten wir wohl bei allen 5 Einzelversuchen die Entflimmerung des Herzens innerhalb durch-

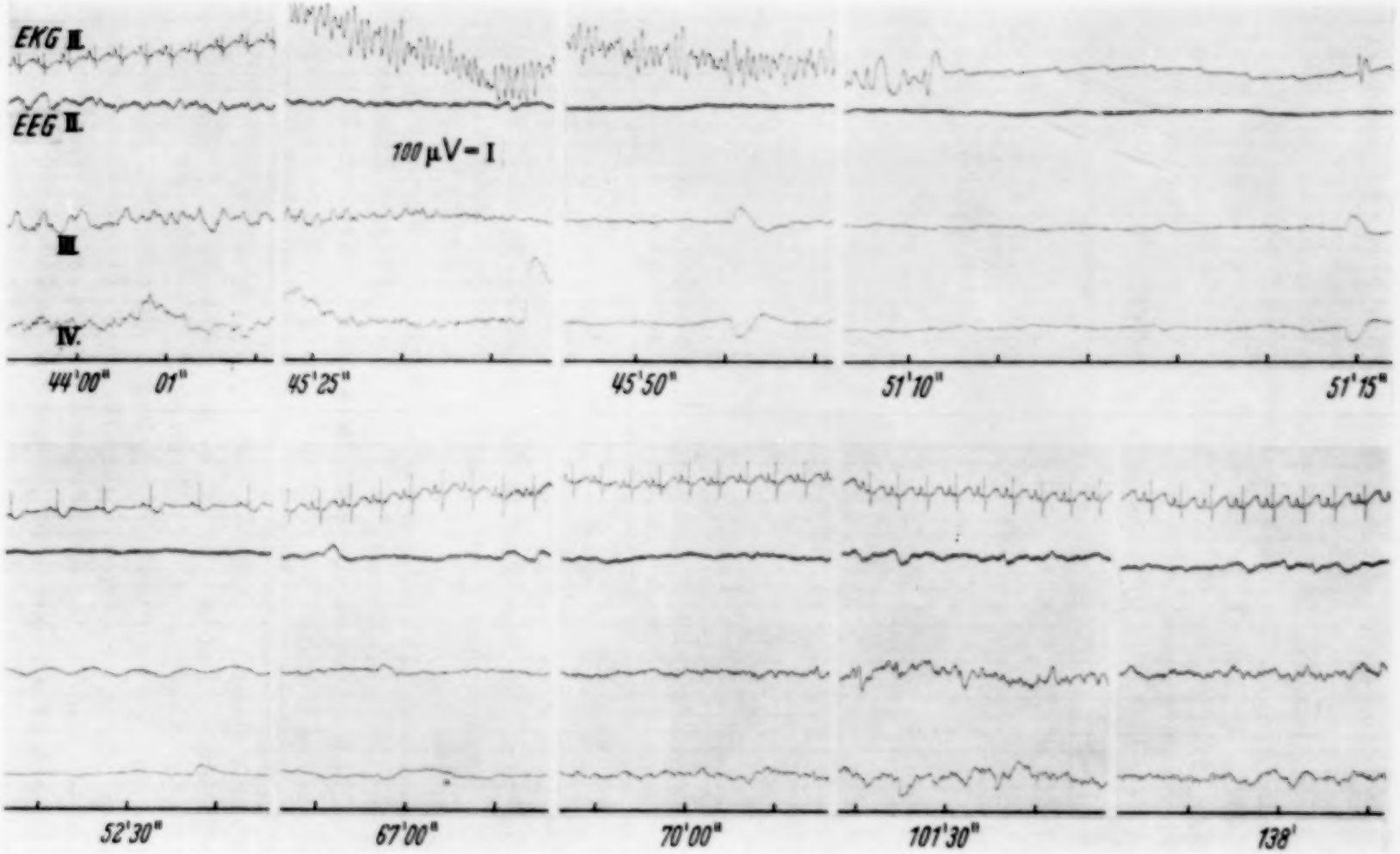


Abb. 11. Versuch Nr. 62/II. EKG- und EEG-Ausschnitte. Wie die Abb. 10 den Verlauf des Blutdruckes, illustriert diese Abbildung in gleicher Weise die Vorgänge im EKG und EEG. Die Aktionsströme des Herzens und des Gehirns vor, während sowie nach behobenem Kammerflimmern sind festgehalten. Trotz des Fehlens der Blutversorgung während mehr als 6 min ist wiederum deutliche Erholung im EEG eingetreten. Der letzte Ausschnitt bei 138 min zeigt die gleichen Ableitungen nach einem dritten erfolgreichen Entflimmerungsversuch am gleichen Tier, kurz vor Abschluß des Versuches

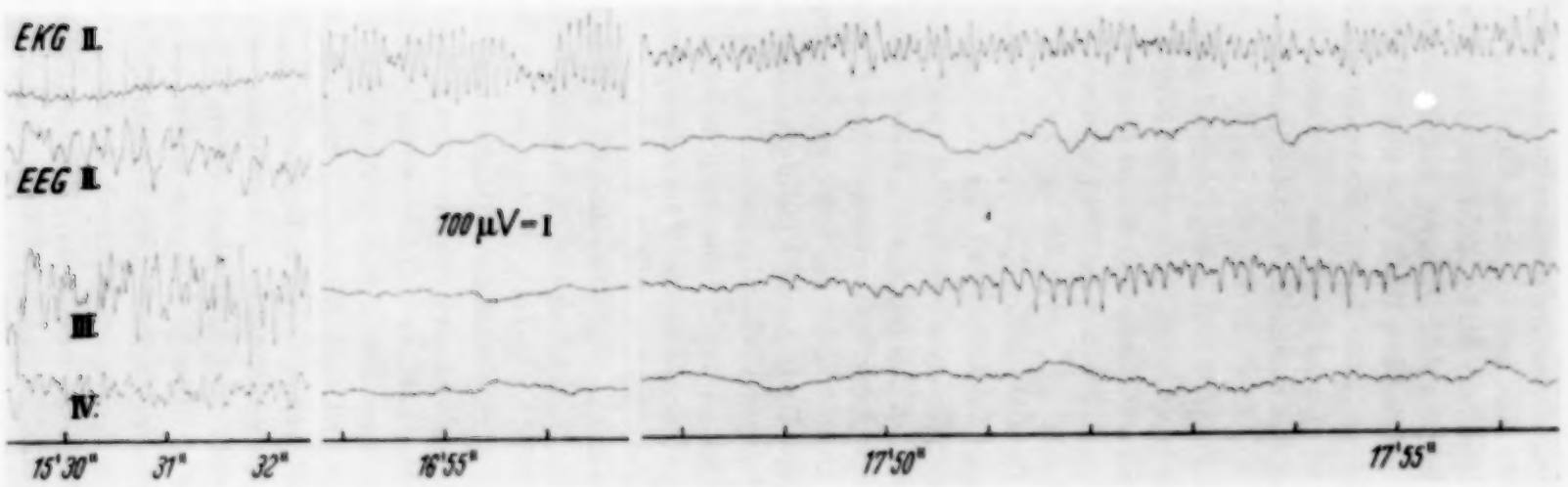


Abb. 12. Versuch Nr. 69. ♀ Kaninchen 4,0 kg. EKG- und EEG-Ausschnitte. Zeit 0: 1 Std nach Numal intravenös; Stromstoß von 70 V, 300 mA, 5 sec bei 16 min. Versuchsweise wurde hier als Therapie des Flimmerns von 17 min an während 3 min Locke von Temperatur 3° C in die linke, hirnwärts abgeklemmte Arteria carotis injiziert. Dies führte wohl zu einem minimalen künstlichen Kreislauf (Druckanstieg bis 40 mm Hg gegenüber 110 mm vor dem Stromstoß), nicht aber zu genügender Abkühlung und Entflimmerung des Herzens. Neben dem fortbestehenden Flimmern in Ableitung II des EKG konnte ein vorübergehendes Wiederauftreten von Aktionsströmen im EEG, besonders deutlich in Ableitung III, festgehalten werden

schnittlich 3 min 20 sec nach Beginn der Therapie. Zweimal trat aber der oben erwähnte Hirntod ein. Seit dem Beginn des Kammerflimmerns waren hier bereits 4 min 35 sec bzw. 8 min 05 sec verstrichen. Der Blutdruck stieg in der Folge ebenfalls nicht mehr an. Im weiteren Vorgehen wählten wir für die zu injizierende Lösung tiefere Temperaturen, zunächst 10, dann 5 und schließlich 3° C. In allen 11 Einzelversuchen gelang uns die Entflimmerung, im Durchschnitt innerhalb 70 sec nach Beginn der Therapie. Nur einmal blieb die Erholung im EEG aus, wo wir, wie oben erwähnt, das Tier durch Verbluten aus der verletzten Aorta verloren.

Da wir nach dem Stromstoß bis zum Beginn der Injektion mindestens 1 min, im längsten Fall bis 2 min 30 sec zuwarteten, ergaben sich Flimmerzeiten zwischen 1 min 55 sec und 6 min 10 sec, im Durchschnitt 2 min 50 sec, nach welchen die Herzaktion wiederhergestellt werden konnte.

4. Der Verlauf der Entflimmerung im EKG zeigte ein ziemlich konstantes Bild. Als erste Reaktion auf die Abkühlung konnten wir jeweils eine Abnahme der Flimmerfrequenz feststellen. Der Übergang in die rhythmische Herzaktion erfolgte darauf sowohl aus dem Flimmern direkt, als auch nach vorausgehendem vollständigen Herzstillstand oder alleiniger Vorhofaktion. In der Mehrzahl der Fälle lag aber ein direkter Übergang vor. Je nach dem Grad der Abkühlung stellte sich darauf eine mehr oder weniger ausgeprägte Vorhof-Kammer-Dissoziation ein. Diese dauerte aber jeweils nur kurze Zeit. Innerhalb weniger Sekunden war die normale Überleitung wieder hergestellt, die Frequenz erreichte fast ebenso rasch die Ausgangswerte.

5. Als zusätzliche Kontrolle registrierten wir bei allen Versuchen durchgehend den Blutdruck. Auch hier zeigte sich ein immer wiederkehrendes gleichartiges Bild. Als erste Reaktion auf den Stromstoß stellte sich ein augenblicklicher Druckanstieg von einigen 10—20 mm Hg ein. Nach Beendigung desselben, bei eingetretenem Kammerflimmern, folgte der schlagartige Druckabfall. Entsprechend der blutigen Meßmethode mit dem geschlossenen Flüssigkeitssystem erreichte dieser allerdings nur Werte zwischen 10 und 20 mm Hg und nicht die Nullinie.

Erfolgte dann die stoßweise Injektion in die Aorta, so sprach auch das Manometer darauf an und zeichnete ein sinusförmiges Kurvenbild. Gleichzeitig mit dem Auftauchen des ersten vollen Kammerkomplexes im EKG schrieb auch der Blutdruck wieder seine erste Zacke. Von jetzt an war allerdings die Erholungszeit des Blutdruckes verschieden lang. Bei Flimmerzeiten bis zu 3 min erreichte er den Ausgangswert ohne weiteres Zutun innerhalb von 15—20 sec. Erlangten wir die Entflimmerung erst nach 3—4 min, betrug die Erholungszeit etwa 30 sec, nach 5 min 30 sec bis 6 min 10 sec allerdings 4 bzw. 5 min.

6. Bei der Beurteilung der EEG gingen wir genau gleich vor wie bei der Auswertung der Vorversuche. Auch hier haben wir bis zur ersten Registrierung $1^1/_2$—2 Std nach Beginn der Numalnarkose zugewartet. Allgemein fanden wir wiederum ein Vorwiegen der schnellen, oben und unten zugespitzten Wellen mit der Frequenz 12—16 Hz und Amplituden zwischen 50 und 150 (bis 200) $\mu$V, neben dem sinusförmigen Grundrhythmus nach Berger und den seltenen großen und langsamen Wellen der FES.

Die Abnahme und das Verschwinden der Potentiale nach Flimmereintritt erfolgte mit auffallender Konstanz. Halbe Amplitudenwerte ($= P_{0{\cdot}5}$) fanden wir nach durchschnittlich 20 sec, ein vollständiges Verschwinden der Ausschläge ($= P_0$) nach etwa 50 sec *(= Lähmungszeit)*. Entsprechend den weiteren Definitionen von Opitz und Kreuzer betrug die längste *Wiederbelebungszeit* in einem Einzelversuch 6 min 10 sec.

Sehr variable Werte erhielten wir für die *Erholungslatenz* (Zeit von der Entflimmerung bis zum Wiederauftreten der Hirnpotentiale) wie auch für die eigentliche *Erholungszeit* (von der Entflimmerung bis zum Erscheinen des normalen EEG-Bildes). Sie waren alle abhängig von der Dauer des Herzflimmerns. Die einzelnen Werte schwankten: für die Erholungslatenz zwischen 1 min 55 sec und 22 min, für die Erholungszeit zwischen 4 min und 35 min.

Zwei Faktoren seien abschließend erwähnt, welche auf das EEG-Bild einen Einfluß haben konnten: die Numalnarkose und die allmähliche Abnahme der Körpertemperatur während des langen Versuchsverlaufes. Obschon wir nach Verabreichung des Numal-„Roche" bis zum Versuchsbeginn regelmäßig gegen 2 Std zuwarteten, ist das Vorwiegen der schnellen Wellen in allen Ableitungen als eine Barbiturat-Wirkung zu betrachten (vgl. R. Hess in Documenta Geigy, et al.). Unsere Versuchsanordnung ließ es aber nicht zu, auf eine Allgemeinnarkose zu verzichten. Der lange Versuchsverlauf brachte es zudem mit sich, daß eine allmähliche leichte Abkühlung des Tieres eintrat (vgl. Temperaturkontrollen des Versuches Nr. 62). Auf eine zweckmäßige elektrische Erwärmung mußten wir der unvermeidlichen Störungen im EEG wegen verzichten. Möglicherweise ist aber die kontinuierliche leichte Abnahme der Amplituden im Verlauf von 1—2 Std darauf zurückzuführen. Bei Berücksichtigung dieser regelmäßig aufgetretenen, geringgradigen Veränderungen war aber doch die Beurteilung der EEG im oben gezeigten Sinne ohne weiteres möglich.

Zur Kontrolle der Lagen der Schrauben als Elektroden in der Schädelkalotte wurde der Kopf nach Beendigung des Versuches abgetrennt, im Tiefkühlschrank gefroren und dann geschnitten. Weder Gehirnverletzungen noch ausgedehnte Blutungen konnten makroskopisch nachgewiesen werden.

### *C. Versuche am Ganztier mit Beobachtungen am überlebenden Tier*

**Versuchsprotokoll.** Versuch Nr. 64. ♀ Kaninchen 4,4 kg. Numalnarkose s. Abb. 13—15. Anbringen der Elektroden für EKG, EEG und zur Elektrokution wie üblich. Blutdruckmessung aus der A. femoralis rechts. Einführen des Katheters durch die rechte A. carotis in die Aorta. In diesem Fall Einbinden einer Luerschen Trachealkanüle Nr. 1 zur künstlichen Beatmung, welche nach dem Versuch vorübergehend belassen werden kann. Keine Eröffnung des Thorax. Zeit 0: 1 Std 30 min nach Numal intravenös (s. Tabelle 6a und b).

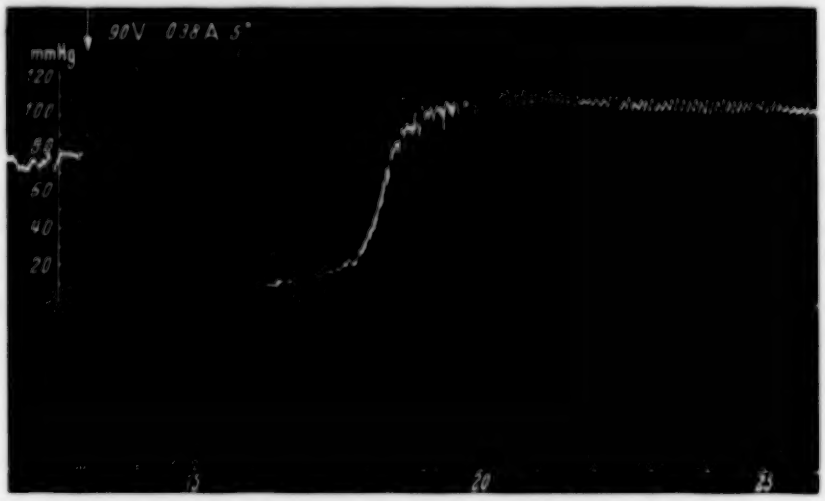


Abb. 13. Versuch Nr. 64. Blutdruckkurve. Der Stromstoß wurde bei 13 min gegeben, sofort anschließend künstliche Sauerstoffbeatmung bis 25 min. 1 min 15 sec nach Flimmereintritt Beginn der stoßweisen Injektion von Locke, Temperatur 3° in die Aorta während 1 min, Verbrauch 30 cm³. Entflimmerung eingetreten bei 15 min 30 sec

Tabelle 6a

| Zeit | | BD mm Hg | Herzfrequenz nach EKG | EEG |
|---|---|---|---|---|
| | EEG- und EKG-Aufnahmen vor und nach Operation zwecks Kontrolle und Eichung | | | keine großen trägen Wellen im Sinne der FES |
| 2 min | | 80 | 196 | Vorwiegen der schnellen oben und unten zugespitzten Wellen F. 12—16 Hz P. 50—150 $\mu$V |
| 7 min | | 80 | 198 | Grundrhythmus (BERGER) F. 4—6 Hz P. 60—90 $\mu$V |
| 13 min | Stromstoß: 90 V, 380 mA, 5 sec; sofort anschließend künstliche Beatmung | ↓ | Flimmern | $P_{0,5}$ nicht registriert |

Tabelle 6a (Fortsetzung)

| Zeit | | BD mm Hg | Herzfrequenz nach EKG | EKG |
|---|---|---|---|---|
| 13 min 45 sec | | 0 | 800—900 | $P_0$ |
| 14 min 45 sec | Beginn der Therapie: Locke, Temperatur 3°, stoßweise während 1 min in Aorta injiziert, maximaler Druck etwa 20 mm Hg, Verbrauch 30 cm³ | bis 20 | | keine P. |
| 15 min | Beginnende Abnahme der Flimmerfrequenz im EKG | | | |
| 15 min 30 sec | Entflimmerung eingetreten. Rasches Auftreten einzelner Kammerkomplexe im EKG, Vorhof-Kammer-Dissoziation | | | keine P. |
| 16 min 20 sec | Wieder regelmäßige Herzaktion, gleichzeitig erste spontane Blutdruckzacken | ↑ | | keine P. |
| 17 min | Beginnender Blutdruckanstieg | | 152 | keine P. |
| 19 min | | 100/90 | 260 | keine P. |
| 22 min | | 110 | 190 | $P_{(4)}$ |
| 23 min | | 110/100 | 198 | Auftreten einzelner uncharakteristischer Zacken, z.T. atemsynchron |
| 25 min | Ende der künstlichen Beatmung | | | |
| 25 min 30 sec | Gute Spontanatmung | 105 | 196 | Häufung von uncharakteristischen Zacken |
| 32 min | | 100 | 190 | immer noch aperiodische Zacken |
| 35 min | | 95 | 198 | $P_{0,5}$ |
| 47 min | | 85 | 250 | Eindruck „normal" |
| 58 min | | 80 | 250 | Eindruck „normal" |
| 2 Std 10 min | | 80 | | Eindruck „normal" |

Anschließend operative Versorgung: Entfernen der Elektroden, Abbinden des Stumpfes der A. femoralis und der A. carotis, Desinfektion, Einstreuen von Penicillin-Streptomycin-Pulver in alle Wunden, Hautnähte, plastischer Wundverband mit Nobecutan. Die Trachealkanüle wird belassen.

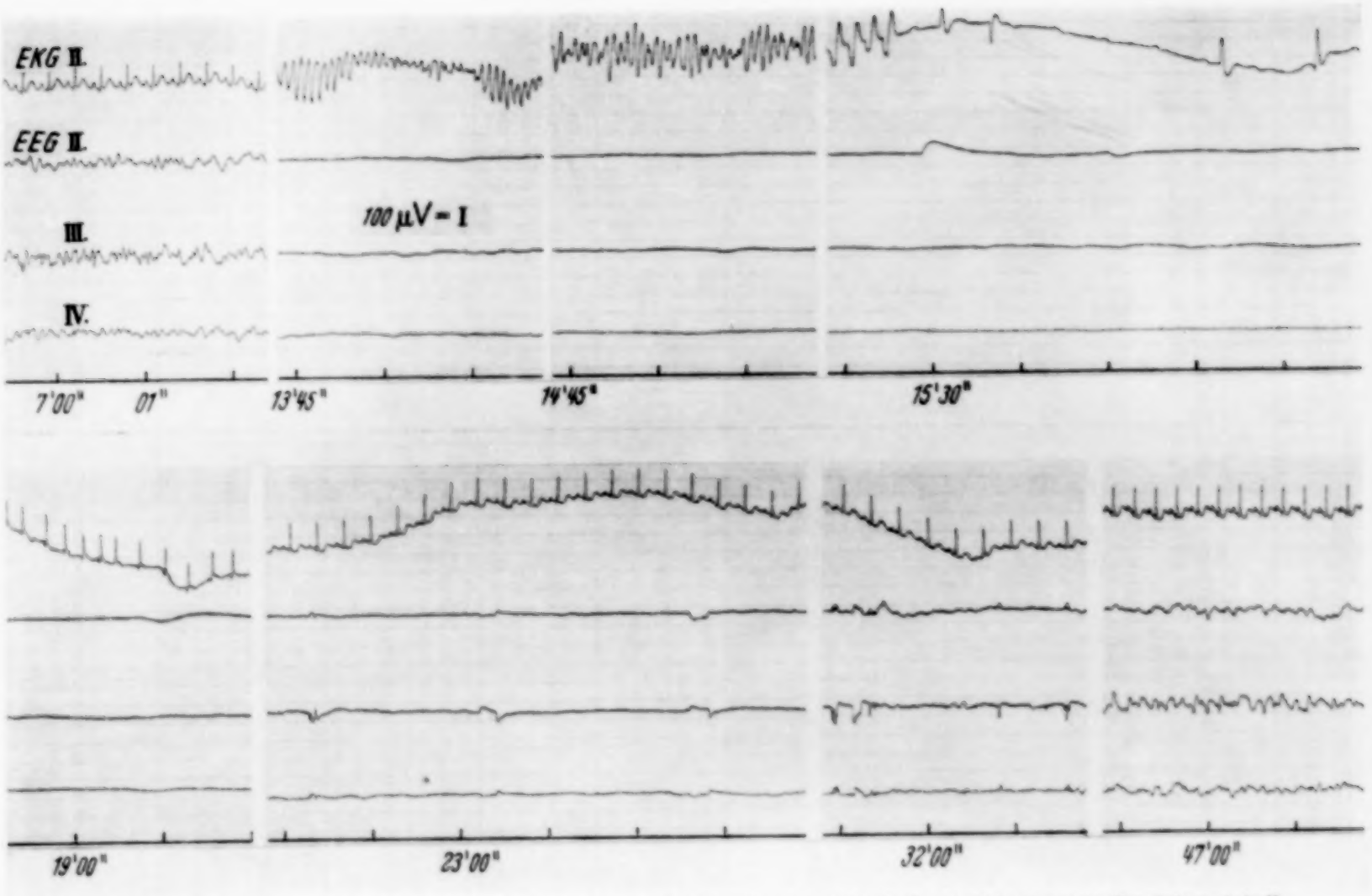


Abb. 14. Versuch Nr. 64. EKG- und EEG-Ausschnitte. Zeitschreibung und Verlauf vgl. Abb. 13 sowie Versuchsprotokoll

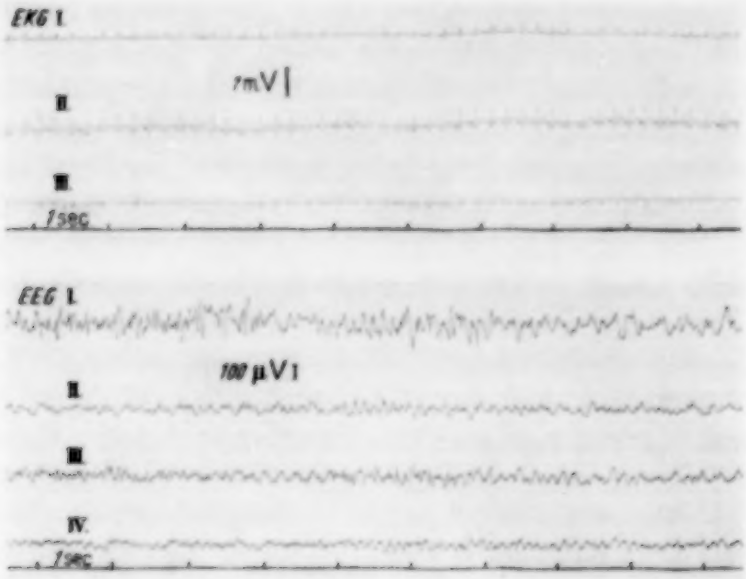


Abb. 15. Versuch Nr. 64. EKG- und EEG-Kontrollaufnahmen. Vergleichsweise wurde das EKG in 3 Ableitungen und das EEG in 4 Ableitungen 72 Std nach gelungenem Entflimmerungsversuch, wiederum 1 Std 30 min nach Numal intravenös, aufgenommen (vgl. Versuchsprotokoll)

Tabelle 6b. *Nachkontrolle des Tieres aus Versuch Nr. 64* (s. Abb. 15)

| Zeit | |
|---|---|
| 5 Std | Allmähliches Erwachen aus der Narkose, Tier hebt wieder den Kopf |
| 5 Std 30 min | Kaninchen beginnt umherzuhüpfen, zieht rechtes Bein nach sich. Atmung frequent aber regelmäßig |
| 24 Std | Kaninchen hat mit den Pfoten die Trachealkanüle gelöst, diese kommt schließlich zwischen Haut und Trachea zu liegen, infolgedessen Erstickungserscheinungen. — Entfernen der Kanüle. Innerhalb weiterer 3 Std wieder deutliche Erholung, noch karchelnde Atmung |
| 30 Std | Tier ist munter, frißt, hüpft umher. Keinerlei Lähmung des rechten Beines mehr |
| 48 Std | Zustand idem. |
| 72 Std | Zustand unverändert gut.<br>Wiederum in Numalnarkose Anlegen der Elektroden für EKG und EEG an den gleichen Stellen.<br>1 Std 30 min nach Narkosebeginn Nachkontrolle des EKG (in allen 3 Ableitungen), sowie des EEG (mit 4 Ableitungen) s. Abb. 15.<br>Keine Schädigung im EKG sichtbar, wohl aber Tachykardie von 285.<br>Das Kontroll-EEG entspricht in den Ableitungen II—IV demjenigen vor Versuchsbeginn. Einzig in Ableitung I überwiegen die aperiodischen Zacken mit Amplituden bis zu 300 $\mu$V, welche vorher nicht festzustellen waren.<br>PS: Vor und nach dem Versuch, sowie im Anschluß an die letzte EKG-EEG-Nachkontrolle wurden aus der A. femoralis je 6 cm$^3$ Blut entnommen und auf Serum-Bilirubin und -Hämoglobin untersucht. Diese einmaligen Proben mit ohnehin großen Schwankungen lassen keine endgültigen Schlüsse ziehen. Doch scheint die Hämolysegefahr infolge dieser Therapie als nur gering |

**Zusammenfassende Ergebnisse.** Nach gelungenem Entflimmerungsversuch und Versorgung der Wunden ließen wir 2 Kaninchen wieder aus der Narkose aufwachen. Das Vorgehen und der Verlauf entsprachen in allen Teilen den obigen Angaben. Im protokollierten Versuch Nr. 64 dauerte es 3 min, bis der Blutdruck nach der Entflimmerung wieder anzusteigen begann. Der Kreislauf lag gesamthaft 4 min 45 sec darnieder. Die Erholungszeit im EEG betrug annähernd 30 min. Dennoch wachte das Tier nach 5 Std wieder aus der Narkose auf. Im Laufe des folgenden Tages war die Erholung bereits vollständig. Keinerlei neurologischen Ausfallserscheinungen ließen sich nachweisen.

Die Kontrollaufnahmen von EKG und EEG erfolgten 3 Tage nach dem Versuch unter genau gleichen Voraussetzungen. Anzeichen einer manifesten Störung oder Schädigung waren auch jetzt nicht nachweisbar.

Die „Abkühlungsmethode" hat seine Tauglichkeit zur Behebung des Kammerflimmerns auch beim Ganztier unter Beweis gestellt.

## Besprechung der Ergebnisse

Unsere Versuche am isolierten Kaninchenherzen bestätigten im wesentlichen die Angaben aus der Literatur. Bei der Durchsicht der sehr zahlreichen Arbeiten, die sich der Erforschung der Wirksamkeit einzelner chemischer Substanzen auf das Herzflimmern widmen, waren immer wieder Zweifel aufgetaucht, ob nicht neben der spezifischen Einwirkung auch mechanische Insulte zufällig mit zum Erfolg beitrugen. So ist es bekannt, daß ein flimmerndes Warmblüterherz allein durch Nadelstiche hie und da zum koordinierten Schlagen gebracht werden konnte. Wenn darum ein Medikament intrakardial eingespritzt wurde, konnte zusätzlich sowohl der Durchstich als auch eine eventuelle Temperaturveränderung einen Einfluß haben. So erging es uns beim Einarbeiten in die Methodik wie beim Ausprobieren der Apparatur. Als wir z. B. nicht besonders auf die Konstanthaltung der Temperatur achteten, erlebten wir es mehrmals, daß das Herz elektrisch einfach nicht zum Flimmern gebracht werden konnte, nur weil die Temperatur der Nährlösung oder die der Apparatur um einige Grade abgesunken war. Ebenso trat aus dem gleichen Grunde einige Male spontane Entflimmerung ein. Dies führte uns zum Gedanken, die Abstellmethode nach Langendorff als Grundlage und zu Vergleichszwecken erneut aufzugreifen, sie aber durch eine weitere kleine Modifikation zu ergänzen. Wir senkten die Temperatur der Nährlösung beim Wiederbeginn der Perfusion um 8—10° gegenüber dem Ausgangswert vor der Elektrokution. Dadurch erreichten wir, daß in jedem Fall die einmal eingetretene Entflimmerung auch bestehenblieb. In 93% der Fälle war diese Methode erfolgreich und zwar innerhalb durchschnittlich 1 min 35 sec. Es lag darum nahe, diese abgeänderte Methode nach Langendorff als die

„klassische Methode" zur Entflimmerung des isolierten Warmblüterherzens zu bezeichnen.

Die Fortsetzung unserer Arbeiten am isolierten Herzen brachte uns dann auf die Methode der alleinigen Abkühlung der Nährlösung zur Behebung des Kammerflimmerns. Im Gegensatz zu DIRKEN et al. gingen wir dabei stufenweise vor. So konnten wir zeigen, daß sowohl Temperaturen von 21—25° wie solche zwischen 16 und 20° immer zur Entflimmerung führten. Allerdings konnte erst die letzte Kategorie im Vergleich mit der „klassischen Methode" bestehen, als im Durchschnitt 1 min 33 sec nach Beginn der Abkühlung die Entflimmerung sowohl im EKG wie im Mechanogramm festzustellen war. Hatte die „klassische Methode" keinerlei Chance, beim Ganztier angewandt werden zu können, so waren die Aussichten der Abkühlungsmethode zum vorneherein ganz anders zu beurteilen, was wir im II. Teil der Arbeit an Ganztierversuchen beweisen konnten.

Die Registrierung des Mechanogramms erachteten wir als unerläßliche Kontrolle während der Versuche. Sie zeigte sich besonders empfindlich für reversible wie irreversible Herzschädigungen. Oft erfolgte eine unverhältnismäßig rasche Abnahme der Amplitude vor allem bei der Abstellmethode. Zudem waren diese, wie nicht anders zu erwarten, stark temperaturabhängig. Wir bezeichneten das Herz nur dann als entflimmert, wenn neben dem Sinusrhythmus im EKG auch eine deutliche Herzamplitude im Mechanogramm nachgewiesen werden konnte.

Aus den Messungen des Coronardurchflusses ließen sich wenig Schlüsse ziehen. Immerhin ist anzunehmen, daß nach einer Kontraktion der Kranzgefäße während der Elektrokution eine vorübergehende Lähmung derselben auftrat. Diese sprach dann allerdings wieder deutlich und sehr rasch auf die Abkühlung an.

Im EKG interessierte uns vor allem der Übergang vom Flimmern in die koordinierte Herzaktion. Dabei konnten wir alle Möglichkeiten vom direkten Übergang bis zum Wechsel mit völligem, oft sehr langdauerndem Herzstillstand vorfinden. Wenn bisher die Forderung aufgestellt wurde, eine wirksame Entflimmerung könne einzig über eine vorübergehende totale Stillegung der Herzaktion erfolgen, so fügen wir als Nachsatz hinzu, daß diese Stillegung auch nur eine minimalste sein kann.

Für die Versuche am Ganztier wählten wir wiederum das Kaninchen als Versuchsobjekt. Die geäußerten Bedenken, dieses neige ganz besonders zu spontaner Entflimmerung, fielen nach den von uns gemachten Erfahrungen dahin. Bei sämtlichen Kontrollversuchen haben wir nie beobachtet, daß ein isoliertes Herz nach mehr als 30 sec oder ein nicht isoliertes nach 20 sec Dauer des Kammerflimmerns spontan zur normalen Herzaktion zurückgekehrt war.

Die meisten Versuche, die uns genaue Angaben über die Verhältnisse im Gehirn bei Anoxie und Asphyxie liefern (Opitz und Schneider, Opitz und Kreuzer) wurden überdies an Kaninchen ausgeführt; Grund genug, daß wir zwecks Vergleichsmöglichkeiten das gleiche Tier auch bei unseren Versuchen verwendeten.

Unsere Versuche bestätigten größtenteils die Angaben von Opitz und Kreuzer. Gewisse Abweichungen sind auf die anderslautende Fragestellung und Methodik zurückzuführen. So zielten wir in den Vorversuchen dahin, eine direkte Grundlage für die Hauptversuche am Ganztier zu schaffen, um unsere dortigen Ergebnisse mit früheren Resultaten vergleichen zu können. Bei der Auswertung der EEG konnten wir uns nicht so weitgehend wie Opitz und Kreuzer auf die Beurteilung des Grundrhythmus nach Berger verlassen, da die vermutlich narkosebedingten rascheren Frequenzen diesen etwas verwischte. Während unsere Durchschnittszahlen für die Erholungslatenz wie für die Erholungszeit ganz ihren Werten entsprachen, waren bei uns die Lähmungszeit auf das Doppelte, die Lähmungsintervalle auf mehr als das Dreifache erhöht, wobei letztere unserer erweiterten Fragestellung entsprachen. Für die Wiederbelebungszeit fanden wir in dieser Serie einen Höchstwert von 3 min 45 sec.

Unsere Hauptversuche zeigten eindeutig, daß die Abkühlungsmethode die nach den Versuchen am isolierten Herzen in sie gesetzten Erwartungen erfüllt hat. Es erwies sich als durchaus möglich, auf diese Weise das durch elektrischen Strom erzeugte Herzflimmern auch bei geschlossenem Thorax innerhalb der Wiederbelebungszeit des Gehirns zu beheben. Allerdings mußten wir den zu injizierenden Blutersatz noch vermehrt abkühlen, am besten auf 3—5° C. Das war vor allem darauf zurückzuführen, daß mit dieser Injektion auch das in der Aorta und den Coronargefäßen verbliebene Blut mit abgekühlt werden mußte, bevor die Kältewirkung auf den Herzmuskel mit seinem Reizbildungs- und Reizleitungssystem selbst übergreifen konnte. In diesem Zusammenhang wäre es interessant festzustellen, wie stark das in situ verbliebene Herz abgekühlt werden muß, bis Entflimmerung eintritt. Entsprechende Messungen konnten bisher nur am isolierten Herzen durchgeführt werden.

Die intraaortale Injektion erfolgte zudem stoßweise und möglichst herznah in die Aorta ascendens. Wir bezweckten damit, hinsichtlich Frequenz der Stöße und Menge des injizierten Blutersatzes größenordnungsmäßig dem physiologischen Bereich nahe zu kommen. Neben der Abkühlung des Herzmuskels erreichten wir somit über die Coronargefäße auch eine mechanische Einwirkung, so daß wir geradezu von einer „inneren Herzmassage" sprechen können.

Die Hoffnung, für die Wiederbelebung des Gehirns stehe uns eine wesentlich längere Zeit als die bisher angenommene von 3—5 min zur

Verfügung, ist auch durch unsere Versuche enttäuscht worden. Die längste von uns beobachtete Wiederbelebungszeit betrug 6 min 10 sec.

Es scheint, daß bis zur histologischen Manifestation einer irreversiblen Schädigung des Gehirns (wie sie von CERUTTI nach seinen Oligämieversuchen bei 14 min angegeben wurde) eine weitere Zeitspanne verstreicht, während welcher keine völlige Erholung mehr erwartet werden darf. Obschon das EEG als eine der empfindlichsten Äußerungen der Gehirnaktion und deren Veränderungen gilt, konnte es uns keine genauen Anhaltspunkte über Dauer und Ende der Wiederbelebungszeit vermitteln. Erst schwerste Gewebsschädigungen äußerten sich in eigentlichen Zerfallspotentialen, was wir in früheren Versuchen, von denen hier nicht im besonderen die Rede war, beobachten konnten.

Daß unsere Methode der intraaortalen Injektion eines abgekühlten Blutersatzes in 16 Versuchen 14mal zur Entflimmerung und 11mal auch zur Erholung im EEG führte, läßt die Hoffnung aufkommen, damit eine neue Möglichkeit zur Behandlung des Herzkammerflimmerns auch beim Menschen gefunden zu haben.

## Zusammenfassung

1. Mit unseren Versuchen am isolierten Kaninchenherzen verfolgten wir das Ziel, durch eine Modifikation der Abstellmethode nach LANGENDORFF optimale Erfolge in der Behebung des Herzkammerflimmerns zu erreichen. In 57 von 62 Einzelversuchen (also rund 93%) waren wir damit erfolgreich. Die Zeit vom Beginn des Perfusionsstops bis zur Entflimmerung im EKG betrug im Durchschnitt 1 min 35 sec. Wir bezeichneten dies als die „klassische Methode" zur Beseitigung des elektrisch erzeugten Herzflimmerns am isolierten Organ. Wir konnten beweisen, daß eine spontane Entflimmerung bei unserem Vorgehen auszuschließen war.

2. Während die Abstellmethode hinsichtlich Behebung des Kammerflimmerns am Ganztier nur von theoretischem Wert bleiben konnte, suchten wir mit der Abkühlungsmethode Mittel und Wege, sowohl am isolierten Herzen wie im Ganztierversuch das elektrisch erzeugte Herzflimmern zu beseitigen. Am isolierten Organ gingen wir stufenweise vor, indem wir die Nährlösung nach Flimmereintritt verschieden stark abkühlten. Bei einer Abkühlung von 39 auf 31—35° waren die Versuche in nahezu 36% erfolgreich, bei einer solchen auf 26—30° in 30%. In den letzten beiden Kategorien der Abkühlung auf 21—25° und 16—20° erreichten wir jeweils in 100% gute Resultate. Erst bei der vierten Kategorie (Abkühlung auf 16—20°) verzeichneten wir aber ebenso raschen Eintritt der Entflimmerung wie bei der „klassischen Methode", in einer Durchschnittszeit von 1 min 33 sec.

3. Wir legten besonderen Wert darauf, den Versuchsverlauf nicht nur im 3fach registrierten EKG zu verfolgen, sondern Eintritt des Flimmerns nach dem Stromstoß und Entflimmerung auch im Mechanogramm aufzuzeichnen. Wir stellten die Forderung auf, die Entflimmerung erst dann als erfolgreich zu bezeichnen, wenn das Wiedereinsetzen der koordinierten Herzaktion auch zu einer Erholung der Herzkraft führte. Diese beiden Vorgänge verliefen bei der Abstellmethode keineswegs streng simultan. Bei längeren Unterbrechungszeiten nahm die Erholungszeit im Mechanogramm gegenüber dem Eintritt der Entflimmerung im EKG immer mehr zu.

Im Gegensatz dazu schien die Entflimmerung durch Abkühlung der Nährlösung für das Herz bedeutend schonender zu verlaufen. Praktisch gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Kammerkomplexe setzten auch die wieder meßbaren Herzkontraktionen ein.

4. Bei den Versuchen am isolierten Herzen wurde neben EKG und Mechanogramm durchwegs der Coronardurchfluß gemessen und aufgezeichnet. Abgesehen von raschen Schwankungen bei Veränderungen der Temperatur oder des Druckes der Nährlösung fanden wir sofort nach den Stromstößen eine kurzdauernde geringgradige Abnahme der Durchflußmenge, innerhalb von 15—20 sec setzte aber eine um so deutlichere Zunahme um 20—30% gegenüber dem Ausgangswert ein. Wir erklärten uns dies einerseits durch eine Kontraktur des Herzmuskels während der Stromeinwirkung bedingt, anderseits durch eine vorübergehende Herzgefäßlähmung verursacht.

Bei den Versuchen mit der Abstellmethode gab uns diese Registrierung zudem eine weitere Kontrolle für Beginn und Dauer des Perfusionsstops.

5. Die Besonderheiten im EKG, ebenso Vor- und Nachteile unserer Ableitungsmethodik wurden diskutiert. Der Übergang vom Flimmern in die rhythmische Herzaktion erfolgte bei der „klassischen" Methode" eher schlagartig, bei der Abkühlung der Nährlösung mehr fließend. Auffallend waren auch die vorübergehenden Rhythmusstörungen wie Störungen der Reizbildung und Reizleitung in der zweiten Serie; schon geringgradige Abkühlung führte zu eigentlichen Vorhof-Kammer-Dissoziationen.

6. Die Voraussetzungen für entsprechende Versuche am Ganztier waren durch unsere Methodik der intraaortalen Injektion eines abgekühlten Blutersatzes gegeben. Einmal konnten wir so die am flimmernden isolierten Herzen mit der Abkühlung gemachten Erfahrungen direkt am Herzen in situ anwenden, zudem war in kurzer Zeit ein minimaler, aber doch wirksamer Ersatz für den darniederliegenden Kreislauf geschaffen. Bei genügend raschem Einsetzen der von uns vorgeschlagenen Therapie sollte es also möglich sein, die Ernährung des Gehirns zu gewähr-

leisten, bevor irreversible Schädigungen infolge Ischämie eingetreten waren.

7. In unseren Vorversuchen am Ganztier legten wir durch vorübergehendes Abklemmen der Aorta ascendens den gesamten Kreislauf still. Neben dem Studium des EEG ganz allgemein konnten wir hier bereits die ersten Erfahrungen für die nachfolgenden Hauptversuche sammeln. Die Auswertung der EEG analog den Angaben und Definitionen von Opitz und Kreuzer ergab folgende Werte: Lähmungszeit durchschnittlich 60 sec; Lähmungsintervall maximal 2 min 45 sec; Erholungslatenz durchschnittlich 44 sec; Erholungszeit zwischen 2 und 13 min. Für die Wiederbelebungszeit erreichten wir einen Höchstwert von 3 min 45 sec.

8. Was wir oben mit der Aortenklemme bezweckten, erreichten wir in den Hauptversuchen durch die Verabreichung der Stromstöße. Das Einsetzen des Herzflimmerns verursachte einen ebenso plötzlichen und vollständigen Zusammenbruch des Kreislaufs. Durch die intraaortale Injektion, die am besten in die Aorta ascendens erfolgte (sei es durch direkten Einstich bei eröffnetem Thorax oder mittels eines Katheters durch die rechte A. carotis bei geschlossenem Thorax), konnten wir in 16 Einzelversuchen 14mal die Entflimmerung des Herzens und 11mal eine Erholung auch im EEG beobachten. Dabei begannen wir frühestens 1 min und spätestens 2 min 30 sec nach dem Eintritt des Flimmerns mit der Therapie. Die Nährlösung mußte auf mindestens 10, noch besser auf 3—5° C abgekühlt sein. Die Entflimmerung war im Durchschnitt nach 2 min 50 sec eingetreten. Die längste Dauer des von uns beobachteten Kammerflimmerns, welches noch behoben werden konnte, betrug 6 min 10 sec. Die Entflimmerung im EKG verlief auch hier verschiedenartig, sowohl mit fließendem wie mit direktem Übergang, öfters erst nach länger dauerndem vollständigem Herzstillstand. — Als zusätzliche Kontrolle wurde hier durchwegs der Blutdruck registriert.

9. Zum Beweis, daß das Wiederauftreten eines normalisierten EEG bei Einsetzen von Kreislauf und Spontanatmung einer vollständigen Wiederherstellung des Versuchstieres gleichkam, ließen wir 2 Kaninchen nach Versorgung der Wunden aus der Narkose aufwachen. — Wir verzeichneten beide Male einen guten Erfolg mit glatter Heilung.

Diese guten Resultate bei der intraaortalen Injektion eines abgekühlten Blutersatzes zur Behebung des elektrisch erzeugten Herzflimmerns berechtigen die Annahme, damit ein Vorgehen zur Behandlung des Kammerflimmerns auch beim Menschen gefunden zu haben.

Es bleibt überdies nachzutragen, daß wir bei diesen Versuchen bewußt auf die Anwendung von chemischen Substanzen mit spezifischer Wirkung gegen das Herzflimmern verzichtet haben. Solche könnten durch Verbesserung der Wirksamkeit der genannten Methode eine zusätzliche Bedeutung erlangen.

## Literatur

Anderson, F.: A pyrex apparatus for the perfusion of the coronary circulation of mammalian hearts. J. Pharmacol. exp. Ther. **93**, 2 (1948). — Baumann, E.: Unfälle durch neuzeitliche technische Hilfsmittel im Operationssaal. Helv. chir. Acta **19**, 297 (1952). — Beck, C. S., and S. Claude: Treatment of cardiac arrest. Veterans Adm. techn. Bull., July 18 (1950). — Beck, C. S., W. H. Pritschard et H. S. Feil: Fibrillation ventriculaire de longue durée, guérie par schock électrique. J. Amer. med. Ass. **135**, 985 (1947). — Arch. Mal. Coeur **42**, 559 (1949). — Bellegie, N. J., Th. H. Seldon u. E. S. Judd: Herzmassage beim Herzstillstand während einer Operation. Proc. Mayo Clin. **27**, 305 (1952). — Dtsch. med. Wschr. **77**, 1366 (1952). — Björk, V. O.: Kreislaufstillstand. J. thorac. Surg. **24**, 611 (1952). — Dtsch. med. Wschr. **78**, 681 (1953). — Blumenthal, B., and E. T. Oppenheimer: Method for the study of ventricular fibrillation. Amer. Heart J. **18**, 363 (1939). — Ber. ges. Physiol. **117**, 308 (1940). — Boer, S. de: On the nature of Fibrillation. Cardiologia (Basel) **3**, 213 (1939). — Ber. ges. Physiol. **116**, 82 (1939). — Cerutti, P.: Elektroenzephalographische und zytologische Frühuntersuchungen am Hirnstamm oligämiegeschädigter Kaninchen. Schweiz. Archiv Neurol. Psychiat. **79**, H. 2 (1957). — Dale, W. A.: The treatment of ventricular fibrillation. Brit. med. J. **1953**, No 4802, 149. — Ann. Surg. **135**, 376 (1952). — Dalem, J., et E. Vanremoortere: Fibrillation ventriculaire expérimentale et période vulnérable du cycle cardiaque. Arch. int. Physiol. **62**, Fasc. 1 (1954). — Deneke, Th., u. H. Adam: Beobachtungen am isolierten überlebenden menschlichen Herzen. Z. exp. Path. Ther. **2**, 491 (1906). — Dirken, M. N. J., F. Gevers, H. Heemstra and E. H. Huizing: A study of defibrillating agents on perfused rabbit hearts. Circulat. Res. **3**, Nr 1 (1955). — Dongen, K. van, and A. Taal: Remarks on the mechanism of heart fibrillation. Arch. int. Pharmacodyn. **81**, 129 (1950). — Ehrenhaft, J. L., D. W. Eastwood and L. E. Morris: Analysis of twenty-seven cases of acute cardiac arrest. J. thorac. Surg. **22**, 592 (1951). — Klin. Wschr. **30**, 765 (1952). — Fischer, H., u. R. Fröhlicher: Über die Wirkung der Adenosintriphosphorsäure auf das elektrisch zum Flimmern gebrachte isolierte Säugetierherz. Helv. physiol. pharmacol. Acta **6**, 196 (1948). — Wiederherstellung des normalen Herzschlages nach elektrisch erzeugtem Kammerflimmern durch Adenosintriphosphorsäure. Experientia (Basel) **4**, 4 (1948). — Die Aufhebung des elektrisch erzeugten Herzkammerflimmerns durch Ultraschall. Z. ges. exp. Med. **118**, 240 (1952). — François, M. R.-Ch.: Dans quelles conditions la fibrillation ventriculaire présente-t-elle le maximum de risque de se produire en cas de contact électrique? Arch. Mal. prof. **16**, No 1, 64 (1955). — Fröhlicher, R.: Untersuchungen über die Wirkungen des Acetylcholins auf das elektrisch zum Flimmern gebrachte, isolierte Säugetierherz. Helv. physiol. pharmacol. Acta **3**, 231 (1945). — Garb, S., and M. B. Chenoweth: studies on hydrocarbon-Epinephrine induced ventricular fibrillation. J. Pharmacol. exp. Ther. **94**, 12 (1948). — Gottstein, O., u. O. Wilcke: Untersuchungen über die Wirkung von Gleich- und Wechselstrom auf den Kreislauf und die Coronardurchblutung. Z. ges. exp. Med. **125**, 331 (1955). — Granier-Doyeux, M., et A. Sanabria-Arcia: Sur la fibrillation ventriculaire produite par les diurétiques mercuriels et son empêchement par le triphosphate d'adénosine. Arch. Mal. Coeur **42**, 447 (1949). — Guck, R., K. Kayser, W. Raule u. K. Zink: Der Einfluß hochgespannter Wechselströme auf das Herz. Z. ges. exp. Med. **123**, 369 (1954). — Hartl, H.: Über die „physiologische Amputation" durch Unterkühlung. Wien. med. Wschr. **25/26** (1949). — Schweiz. med. Wschr. **15**, 365 (1951). — Hehre, F. W.: Eine Bewertung der Transfusion unter positivem Druck. Anaesthesiology **13**, 621 (1952). — Dtsch. med. Wschr. **78**, 382 (1953). — Hess, R.: Die Elektroencephalographie. Docum. Geigy **5**, 380 (1955). — Hesse, H.: Elektro-

kardiographische Untersuchungen am sterbenden Warmblüterherzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **250**, 552 (1948). — HINCHEY, P. R., and C. J. STRAEHLEY: Cardiac arrest in the operating room. Report of 5 cases in a community hospital. New Engl. J. Med. **247**, 1003 (1952). — Klin. Wschr. **32**, 191 (1954). — HOFF, H. E., et H. STANFIELD: Fibrillation ventriculaire déterminée par le froid. Amer. Heart J. **38**, 193 (1949). — Arch. Mal. Coeur **42**, 1135 (1949). — HOFFMANN, F., S. MIDDLETON u. J. TALESNIK: Der intrakardiale Nervenapparat, ein bisher nicht beachteter Regulationsmechanismus. Rev. méd. Chile **73**, 784 (1945). — Schweiz. med. Wschr. **76**, 330 (1946). — HOSSLI, G.: Ein Fall von langdauerndem Herzstillstand bei der Entfernung eines großen Lungenfibroms. Anaesthesist **1**, 176 (1953). — Dtsch. med. Wschr. **1953**, 827. — HÜGIN, W.: Über die Wiederbelebung des Herzens (Behandlung der Asystolie unter der Operation). Helv. chir. Acta **18**, 557 (1951). — Schweiz. med. Wschr. **82**, 1005 (1952). — JULIAN, J., u. CH. K. KIRBY: Die chirurgische Behandlung des Kammerflimmerns. Ann. Surg. **134**, 672 (1951). — Klin. Wschr. **30**, 1046 (1952). — JWASAKI, H.: Über das EKG bei langsamem Herztod. Wirkungsmechanismus der intracardialen Injektion von Adrenalin und Vitacampher bei Sterbenden. Klin. Wschr. **2**, 1397 (1935). — Ber. ges. Physiol. **90**, 584 (1936). — KAYSER, K., W. RAULE u. K. ZINK: Über Einwirkungen des elektrischen Stromes auf das Herz. Z. ges. exp. Med. **122**, 95 (1953). — LANGENDORFF, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **61**, 291 (1895). — Über den Einfluß von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Tiere. Pflügers Arch. ges. Physiol. **66**, 355 (1897). — MUSTARD, W. T., u. A. L. CHUTE: Experimentelle Herzchirurgie unter Zuhilfenahme eines außerhalb des Körpers gelegenen künstlichen Kreislaufes. Surgery **30**, 4, 684 (1951). — Dtsch. med. Wschr. **77**, 316 (1952). — NISSEN, R.: Herzstillstand während der Operationen, Wiederbelebung des Herzens. Chirurg **22**, 529 (1951). — Dtsch. med. Wschr. **77**, 567 (1952). — OBERDORF, A., u. O. WILCKE: Untersuchungen über die Wirkung kleinerer und mittlerer Stromstärken auf den Kreislauf. Z. ges. exp. Med. **124**, 209 (1954). — OPITZ, E., u. F. KREUZER: Über das Verhalten des Kaninchengehirns gegenüber Ischaemie und Anoxie bei Höhenanpassung unter EEG-Kontrolle. Pflügers Arch. ges. Physiol. **260**, 480 (1955). — OPITZ, E., u. M. SCHNEIDER: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Ergebn. Physiol. **46**, 126 (1950). OPITZ, E., u. W. THORN: Überlebenszeit und Erholungszeit des Warmblütergehirns unter dem Einfluß der Höhenanpassung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **251**, 369 (1949). — PARADE, G. W.: Elektrokardiographische Untersuchungen im Kollaps. Klin. Wschr. **1943**, 295—297. Ber. ges. Physiol. **134**, 108 (1943). — SAEGESSER, F.: Arrêt cardiaque, «resuscitation». Rev. méd. Suisse rom. **73**, 574 (1953). — L'arrêt cardiaque brusque en cours d'intervention chirurgicale. Helv. chir. Acta **21**, 26 (1954). — SCHAEFER, H.: Theoretisches zur Wirkung starker Gleich- und Wechselströme auf den Menschen. Med. Klin. **1**, Nr 7 (1954). — SCHAEFER, H., u. W. TRAUTWEIN: Über die elementaren elektrischen Prozesse im Herzmuskel und ihre Rolle für eine neue Theorie des EKG. Pflügers Arch. ges. Physiol. **251**, 417 (1949). — SCHIESSLE, W., u. G. NAHAS: Exper. Beitrag zur Behandlung des Herzkammerflimmerns durch Elektroschock. Z. ges. exp. Med. **127**, 69 (1956). — SCHLEGEL, J. J.: Die Behandlung von Herzstillstand und Kammerflimmern. Schweiz. med. Wschr. **84**, 1054 (1954). — SELVINI, A.: Über den Entstehungsmechanismus des Kammerflimmerns. Fol. cardiol. (Milano) **5** (1946). — Schweiz. med. Wschr. **76**, 1298 (1946). — SLAPAK, L., u. P. HERMANEK: Die Wichtigkeit elektrokardiographischer Untersuchungen bei Tierversuchen am Kaninchen. Z. ges. exp. Med. **125**, 46 (1955). — SOUTHWORTH, L. J., V. A. MCKUSICK, E. C. PEIRCE II u. L. RAWSON: Durch Herzkatheterisierung hervorgerufenes Kammerflimmern. Vollständige Erholung des Patienten nach

45 min. J. Amer. med. Ass. **143**, 717 (1952). — Klin. Wschr. **30**, 586 (1952). — Sulzer, R.: Recherches sur la nature des fibrillations du coeur. Arch. int. Physiol. **42**, Fasc. 2 (1935). — Untersuchungen über die Natur des Kammerflimmerns im zweidimensionalen EKG. Verh. der Freien Ver. igg Schweiz. Physiologen 1936. — Szent-Györgyi, A.: Myosin and muscular contraction. I—III. Basel u. New York: S. Karger 1942/43. — Tripod, J.: Fibrillation cardiaque et activité antifibrillante sur le coeur isolé de mammifère. Arch. int. Pharmacodyn. **85**, 121 (1951). — Uhlmann, Fr., u. Fr. Nobile: Verbesserte Versuchsanordnungen für Arbeiten mit dem isolierten Säugetierherzen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **192**, 189 (1939). — Vanremoortere, E., et J. Dalem: L'intensité minimale de défibrillation électrique chez le chien. Arch. int. Physiol. **60** (1925). — Defibrillation electrique et impédance cardiaque. Acta cardiol. (Brux.) **9**, 43 (1954). — Vanremoortere, E., J. Dalem, M. Hanquet et D. Mewissen: Quelques observations à propos de la fibrillation et de la défibrillation des ventricules. Arch. int. Pharmacodyn. **83**, 342 (1950). — Visscher, M., u. B. Maurice,: Der mechanische Wirkungsgrad des versagenden Herzens. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **191**, 266 (1938). — Ber. ges. Physiol. **112**, 83 (1939). — Wégria, R., G. K. Moe and C. J. Wiggers: Comparison of the vulnerable periods and fibrillation thresholds of normal and idioventricular beats. Amer. J. Physiol. **133**, 651 (1941). — Ber. ges. Physiol. **128**, 280 (1942). — Wégria, R., and C. J. Wiggers: Factors determining the production of ventricular fibrillation by direct currents. Amer. J. Physiol. **131**, 104 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 458 (1941). — Wexler, D. J., u. F. Bromberg: Ein neuer Zugangsweg zum Herzen bei Herzstillstand. J. int. Coll. Surg. **15** (1951). — Dtsch. med. Wschr. **77**, 59 (1952). — Wiggers, C. J.: The mechanism and nature of ventricular fibrillation. Amer. Heart. J. **20**, 399 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 458 (1941). — The physiologic basis for cardiac resuscitation from ventricular fibrillation-method for serial defibrillation. Amer. Heart J. **20**, 413 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 198 (1941). — The effectiveness of vagal stimulation on ventricular fibrillation in dogs. Amer. J. Physiol. **133**, 634 (1941). — Ber. ges. Physiol. **128**, 280 (1942).

Dr. René Baumgartner, Zürich 6 (Schweiz) Goldauerstr. 25

# Aufnahmebedingungen

## I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

## II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

*Literaturangaben*, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

45 min. J. Amer. med. Ass. **143**, 717 (1952). — Klin. Wschr. **30**, 586 (1952). — Sulzer, R.: Recherches sur la nature des fibrillations du coeur. Arch. int. Physiol. **42**, Fasc. 2 (1935). — Untersuchungen über die Natur des Kammerflimmerns im zweidimensionalen EKG. Verh. der Freien Ver. igg Schweiz. Physiologen 1936. — Szent-Györgyi, A.: Myosin and muscular contraction. I—III. Basel u. New York: S. Karger 1942/43. — Tripod, J.: Fibrillation cardiaque et activité antifibrillante sur le coeur isolé de mammifère. Arch. int. Pharmacodyn. **85**, 121 (1951). — Uhlmann, Fr., u. Fr. Nobile: Verbesserte Versuchsanordnungen für Arbeiten mit dem isolierten Säugetierherzen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **192**, 189 (1939). — Vanremoortere, E., et J. Dalem: L'intensité minimale de défibrillation électrique chez le chien. Arch. int. Physiol. **60** (1925). — Defibrillation electrique et impédance cardiaque. Acta cardiol. (Brux.) **9**, 43 (1954). — Vanremoortere, E., J. Dalem, M. Hanquet et D. Mewissen: Quelques observations à propos de la fibrillation et de la défibrillation des ventricules. Arch. int. Pharmacodyn. **83**, 342 (1950). — Visscher, M., u. B. Maurice,: Der mechanische Wirkungsgrad des versagenden Herzens. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **191**, 266 (1938). — Ber. ges. Physiol. **112**, 83 (1939). — Wégria, R., G. K. Moe and C. J. Wiggers: Comparison of the vulnerable periods and fibrillation thresholds of normal and idioventricular beats. Amer. J. Physiol. **133**, 651 (1941). — Ber. ges. Physiol. **128**, 280 (1942). — Wégria, R., and C. J. Wiggers: Factors determining the production of ventricular fibrillation by direct currents. Amer. J. Physiol. **131**, 104 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 458 (1941). — Wexler, D. J., u. F. Bromberg: Ein neuer Zugangsweg zum Herzen bei Herzstillstand. J. int. Coll. Surg. **15** (1951). — Dtsch. med. Wschr. **77**, 59 (1952). — Wiggers, C. J.: The mechanism and nature of ventricular fibrillation. Amer. Heart. J. **20**, 399 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 458 (1941). — The physiologic basis for cardiac resuscitation from ventricular fibrillation-method for serial defibrillation. Amer. Heart J. **20**, 413 (1940). — Ber. ges. Physiol. **124**, 198 (1941). — The effectiveness of vagal stimulation on ventricular fibrillation in dogs. Amer. J. Physiol. **133**, 634 (1941). — Ber. ges. Physiol. **128**, 280 (1942).

Dr. René Baumgartner, Zürich 6 (Schweiz) Goldauerstr. 25

# Aufnahmebedingungen

## I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

## II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

*Literaturangaben*, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

# Abhandlungen aus dem Bundesgesundheitsamt

Heft 1: **Zur Grippe-Pandemie 1957**

Referate und Diskussionen auf einer Sachverständigen-Tagung am 25. und 26. 11. 1957 in Berlin

Mit 22 Abbildungen und 13 Tabellen. III, 49 Seiten Gr.-8°. 1958.

Steif geheftet DM 9.60

Inhaltsübersicht: Einleitung. — **I. Klinik.** Zur Klinik der Influenzaerkrankungen 1957. Von F. O. Höring. — **II. Kulturelle und serologische Diagnostik bei Influenza A/Asia/57.** Anzüchtungen aus Krankenmaterial. Von E. Eggert. Anzüchtung von Influenzavirusstämmen im Robert Koch-Institut 1957. Von G. Henneberg. Bewertung der Komplementbindungsreaktion und Auswahl der Antigene. Von A. Koehn. Die serologische Diagnostik mit Hilfe des Haemagglutinationshemmtestes (visuelle Ablesung). Von G. Henneberg. Photometrische Untersuchungen zur Haemagglutination des Virus A/Asia/57. Von J. Drescher. — **III. Epidemiologie.** Epidemiologie der Influenza 1957 in Mitteleuropa. Von H. Raettig. — **IV. Influenzaimpfstoffe und Schutzimpfungen.** Impfstoffe und Impfungen. Von G. Henneberg. Über A/Asia/57-$\gamma$-Aluminiumoxyd-Impfstoffe. Von J. Drescher. — Diskussionen zu einzelnen Beiträgen.

Heft 2: **Gutachten des Bundesgesundheitsamtes über die Durchführung des Impfgesetzes** unter Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse

Mit 6 Abbildungen und 20 Tabellen. VII, 171 Seiten Gr.-8°. 1959.

Steif geheftet DM 27.—

Inhaltsübersicht: I. Vorgeschichte des Reichsimpfgesetzes vom 8. April 1874. Ergebnisse des Impfgesetzes. Verbreitung der Pocken. — II. Impfschäden. Organisation und Durchführung der Pockenschutzimpfung. Pocken-Impfstoffe. Berichterstattung. — III. Zusammenfassung. Literatur. — Anhang 1: 1. Gesetze über die Pockenschutzimpfung und ihre Durchführung in den europäischen und außereuropäischen Staaten sowie Angaben über das Vorkommen der Pocken seit 1948. 2. Übersicht über das Vorkommen der postvakzinalen Enzephalomyelitis (pvE) in den europäischen und außereuropäischen Staaten. Literatur. — Anhang 2: 1. Entwurf einer Neufassung der VO des RMdI zur Ausführung des Impfgesetzes vom 22. Januar 1940 (Reichsgesetzbl. I, S. 214. 2. Entwurf einer Neufassung des Runderlasses des RMdI zur Durchführung des Impfgesetzes vom 19. April 1940 (RMBliV S. 835). — Anhang 3: Entschädigungsregelungen der Länder bei Impfschäden.

**SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG**


Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg
Printed in Germany